

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

*Handwritten signature*

EAJU



FR 99/1100

REC'D 27 MAY 1999
WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 14 JAN. 1999

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

*Handwritten signature of Martine Planche*

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS Cédex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30

\_\_\_\_\_

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Réserve à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES

12 MAI 1998

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 05957 -

DÉPARTEMENT DE DÉPÔT

DATE DE DÉPÔT

12 MAI 1998

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention

☐ demande divisionnaire



demande initiale

☐ certificat d'utilité

☐ transformation d'une demande de brevet européen

☒ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent

références du correspondant

téléphone

24203

01.46.41.60.00

date

Etablissement du rapport de recherche

☐ différé

☐ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

NOUVEAUX COMPOSES CYCLIQUES SUBSTITUES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

3 DEMANDEUR (S)

n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

ADIR ET COMPAGNIE

Forme juridique

Nationalité (s) FRANCAISE

Adresse (s) complète (s)

1 rue Carle Hébert  
92415 COURBEVOIE CEDEX

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

Catherine RUEHM-CAUBERE  
Ingénieur Brevets

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

**DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR**

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DIVISION ADMINISTRATIVE DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9805557

**TITRE DE L'INVENTION :**

**NOUVEAUX COMPOSÉS CYCLIQUES, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LES  
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT**

**LE(S) SOUSSIGNÉ(S)**

**ADIR ET COMPAGNIE**  
1 rue Carle Hébert  
92415 COURBEVOIE CEDEX  
FRANCE

**DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S)** (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

Daniel LESIEUR	20 rue de Verdun - 59147 GONDECOURT (France)
Frédérique KLUPSCH	6 rue Saint-Denis - 62640 MONTIGNY en GOHELLE (France)
Gérald GUILLAUMET	2 Impasse Nicolas Poussin - 45650 SAINT JEAN LE BLANC (France)
Marie-Claude VIAUD	51 rue de Bourgogne - 45000 ORLEANS (France)
Michel LANGLOIS	70 rue du Lycée - 92330 SCEAUX (France)
Caroline BENNEJEAN	39 rue de la République - 92220 CHARENTON LE PONT (France)
Pierre RENARD	50 avenue de Villeneuve l'Etang - 78000 VERSAILLES (France)
Philippe DELAGRANGE	52 avenue Victor Cresson - 92130 ISSY LES MOULINEAUX (France)

**NOTA :** A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

12 Mai 1998

  
Catherine KUEHM-CAUBERE  
Ingénieur Brevets

# DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDEICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
129			X	23 sept 98	29 SEP. 1998 L A

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R.612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention «R.M.» (revendications modifiées).

La présente invention concerne de nouveaux dérivés cycliques substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

On connaît, dans l'art antérieur, des amides indoliques thiosubstituées utiles en tant qu'agents anti-inflammatoires (EP 624575, EP 535923), en tant qu'antagonistes de la libération de gonadotropine (WO 9721703), en tant qu'antagonistes 5HT-2B ou 2C (WO 9602537), ou en tant qu'intermédiaires de synthèse (Akad. Nauk Gruz., 1991, 141 (3), pp. 545-8 ; Pept. Chem., 1993, 31, pp. 33-6, J. Pharm. Sci., 1973, 62 (8), pp. 1374-5).

Des composés benzo[b]thiophéniques ont également été décrits en tant qu'agents anti-inflammatoires (US 5350748, US 5068248) ou anticancéreux (Heterocycles, 1985, 23 (5), pp. 1173-80).

Les composés de la présente invention sont nouveaux et présentent des caractéristiques pharmacologiques très intéressantes concernant les récepteurs mélatoninergiques.

De nombreuses études ont mis en évidence ces dix dernières années le rôle capital de la mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine) dans de nombreux phénomènes physiopathologiques ainsi que dans le contrôle du rythme circadien. Toutefois, elle possède un temps de demi-vie assez faible dû à une rapide métabolisation. Il est donc très intéressant de pouvoir mettre à la disposition du clinicien des analogues de la mélatonine, métaboliquement plus stables et présentant un caractère agoniste ou antagoniste, dont on peut attendre un effet thérapeutique supérieur à celui de l'hormone elle-même.

Outre leur action bénéfique sur les troubles du rythme circadien (J. Neurosurg. 1985, 63, pp 321-341) et du sommeil (Psychopharmacology, 1990, 100, pp 222-226), les ligands du système mélatoninergique possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques sur le système nerveux central, notamment anxiolytiques et antipsychotiques (Neuropharmacology of Pineal Secretions, 1990, 8 (3-4), pp 264-272) et analgésiques (Pharmacopsychiat., 1987, 20, pp 222-223) ainsi que pour le traitement des maladies de Parkinson (J. Neurosurg. 1985, 63, pp 321-341) et d'Alzheimer (Brain Research, 1990, 528, pp 170-174). De même, ces composés ont montré une activité sur certains cancers (Melatonin - Clinical Perspectives, Oxford University Press, 1988, pp 164-165), sur l'ovulation (Science 1987, 227, pp 714-720), sur le



diabète (Clinical Endocrinology, 1986, 24, pp 359-364), et dans le traitement de l'obésité (International Journal of Eating Disorders, 1996, 20 (4), pp 443-446).

Ces différents effets s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques de la mélatonine. Des études de biologie moléculaire ont montré l'existence de plusieurs sous-types réceptoriels pouvant lier cette hormone (Trends Pharmacol. Sci., 1995, 16, p 50 ; WO 97.04094). Certains de ces récepteurs ont pu être localisés et caractérisés pour différentes espèces, dont les mammifères. Afin de pouvoir mieux comprendre les fonctions physiologiques de ces récepteurs, il est d'un grand intérêt de disposer de ligands spécifiques. De plus, de tels composés, en interagissant sélectivement avec l'un ou l'autre de ces récepteurs, peuvent être pour le clinicien d'excellents médicaments pour le traitement des pathologies liées au système mélatoninergique, dont certaines ont été mentionnées précédemment.

Les composés de la présente invention outre leur nouveauté, montrent une très forte affinité pour les récepteurs de la mélatonine et/ou une sélectivité pour l'un ou l'autre des sous-types réceptoriels mélatoninergiques.

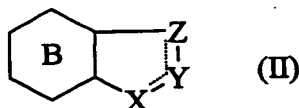
La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

♦ A représente :

— un système cyclique de formule (II) :



où • X représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement  $CH_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2), ou  $NR_0$  (dans lequel  $R_0$  représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle ou aryle alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié),

• Y représente un atome d'azote ou un groupement  $CH_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2),

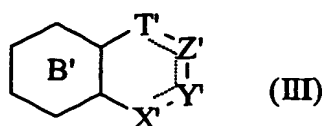
• Z représente un atome d'azote ou un groupement  $CH_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2),

X, Y et Z ne pouvant représenter simultanément trois hétéroatomes,

- B représente un noyau benzénique ou pyridinique,
- la représentation .... signifie que les liaisons peuvent être simples ou doubles étant entendu que la valence des atomes est respectée,

5 dans lequel R substitue le cycle B et R' substitue le cycle contenant les groupements X, Y et Z, ou R et R' substituent le cycle B,

— un système cyclique de formule (III) :



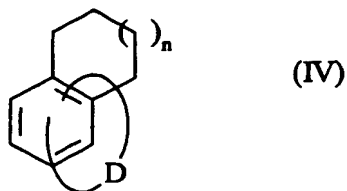
- 10 où
- X' représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement  $\text{CH}_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2),
  - Y' représente un groupement  $\text{CH}_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2), ou  $\text{NR}_0$  où  $\text{R}_0$  est tel que défini précédemment,
  - Z' représente un groupement  $\text{CH}_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2), ou  $\text{NR}_0$  où  $\text{R}_0$  est tel que défini précédemment,
  - 15 • T' représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement  $\text{CH}_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2),

étant entendu que lorsque Y' ou Z' représentent un hétéroatome, les trois autres variables ((X', Z', T') et (X', Y', T')) respectivement) ne peuvent représenter un hétéroatome,

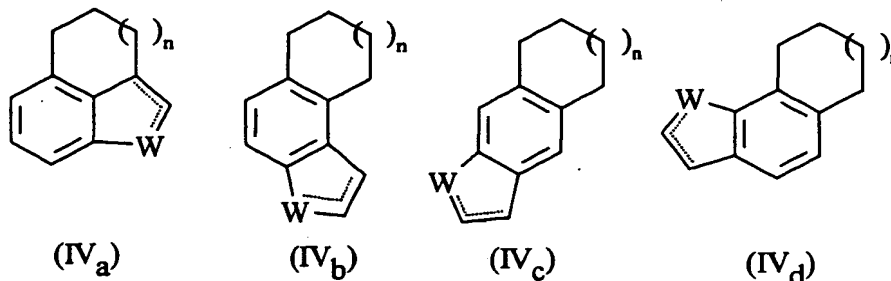
- 20
- la représentation .... a la même signification que précédemment,
  - B' représente :
    - \* un noyau benzénique,
    - \* un noyau naphthalénique lorsque X', Y', Z' et T' ne représentent pas simultanément un groupement  $\text{CH}_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2),
    - \* ou un noyau pyridinique lorsque X' et T' représentent simultanément un groupement  $\text{CH}_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2),

dans lequel R substitue le cycle B' et R' substitue le cycle contenant les groupements X', Y', Z' et T', ou R et R' substituent le cycle B',

— un système cyclique de formule (IV) :



5 représentant les systèmes cycliques (IV<sub>a-d</sub>) :



- où
- n est un entier tel que  $0 \leq n \leq 3$ ,
  - W représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement  $(CH_q)_p$  (où q vaut 0, 1 ou 2, et p vaut 1 ou 2), ou  $NR_0$  où  $R_0$  tel que défini précédemment,
  - la représentation .... a la même signification que précédemment,

10 dans lequel R' substitue le cycle et R substitue l'un ou l'autre des deux autres cycles,

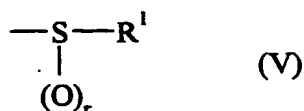
— ou un groupement biphenyle dans lequel R substitue un des cycles benzéniques et R' substitue l'autre, ou R et R' substituent le même cycle benzénique,

15 étant entendu que les systèmes cycliques de formules (II), (III) et (IV) et le groupement biphenyle peuvent être substitués ou non (en plus des substituants R et R') par 1 à 6 radicaux, identiques ou différents, choisis parmi  $R_0$ ,  $OR_0$ ,  $COR_0$ ,  $COOR_0$ ,  $OCOR_0$ ,  $NR_0R'_0$ ,  $NR_0COR'_0$ ,  $CONR_0R'_0$ , cyano, nitro,  $SR_0$ ,  $S(O)R_0$ ,  $SO_2R_0$ ,  $CSR_0$ ,  $NR_0CSR'_0$ ,  $CSNR_0R'_0$ ,  $NR_0CONR'_0R''_0$ ,  $NR_0CSNR'_0R''_0$ ,  $OSO_2CF_3$  ou atomes d'halogène,

où  $R_a$ ,  $R'_a$  et  $R''_a$  identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkynyle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ) substitué ou non, cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ) alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, cycloalkényle ( $C_3-C_8$ ) substitué ou non, cycloalkényle ( $C_3-C_8$ ) alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, hétérocycloalkényle substitué ou non, hétérocycloalkylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, ou hétérocycloalkényl alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, ou les deux groupements  $R_a$  et  $R'_a$  (ou  $R'_a$  et  $R''_a$ ) forment avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique contenant 5 à 10 chaînons et pouvant comporter, en plus de l'atome d'azote par lequel il est relié, un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

♦ R représente :

– un groupement de formule (V) :



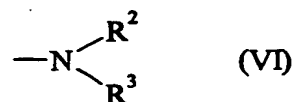
où •  $r$  est un entier tel que  $0 \leq r \leq 2$ ,

•  $R^1$  représente un atome d'halogène, un groupement  $R_a$ ,  $OR_a$ ,  $COR_a$ ,  $COOR_a$  ou  $NR_aR'_a$ ,

où  $R_a$  et  $R'_a$  ont la même définition que précédemment,

étant entendu que R ne peut représenter un groupement  $SO_3H$ ,

– un groupement de formule (VI) :



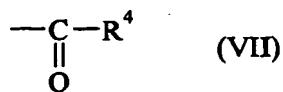
où •  $R^2$  représente un groupement  $R_a$  dans lequel  $R_a$  est tel que défini précédemment,

•  $R^3$  représente un groupement  $R'_a$ ,  $COR'_a$ ,  $CSR'_a$ ,  $CONR'_aR''_a$  ou  $CSNR'_aR''_a$ ,  $COOR'_a$ ,  $CSOR'_a$ , dans lesquels  $R'_a$  et  $R''_a$  identiques ou différents, ont la même définition que

précédemment et peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

ou R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> forment, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique contenant 5 à 10 chaînons pouvant comporter, en plus de l'atome d'azote, un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

— un groupement de formule (VII) :

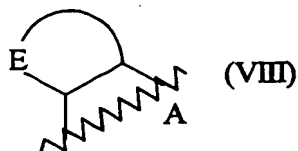


où • Q représente un atome de soufre ou d'oxygène,

• R<sup>4</sup> représente un groupement NR<sub>a</sub>R'<sub>a</sub> ou OR<sub>a</sub> où R<sub>a</sub> et R'<sub>a</sub> sont tels que définis précédemment,

— ou forme avec deux atomes de carbone adjacents de la structure cyclique A qui le porte, lorsque A représente un système cyclique de formule (II) ou (III) ou un groupement biphenyle,

un cycle de formule (VIII) :



où E représente un groupement

$$\begin{array}{c} (\text{O})_r \\ | \\ \text{---S---} \end{array}, \text{---S---} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---}, \text{---S---} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{---O---}, \text{---S---} \begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{R}_a \end{array} \text{---}$$

$$\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---} \end{array}, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---} \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{Q} \end{array} \text{---}, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---} \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{Q} \end{array} \text{---O---R}'_a, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---} \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{Q} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{R}'_a \\ | \\ \text{N---} \end{array}, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---C---} \end{array} \begin{array}{c} \text{N} \\ | \\ \text{R}_a \end{array} \text{---} \quad \text{ou}$$

$$\begin{array}{c} \text{---C---O---} \\ \parallel \\ \text{Q} \end{array} \quad \text{dans lesquels } r, Q, R_a \text{ et } R'_a (\text{identiques ou différents}) \text{ sont tels que}$$

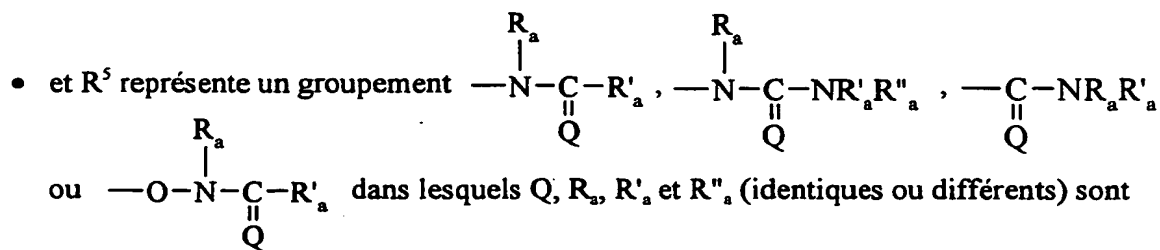
définis précédemment,

le cycle formé contenant de 5 à 7 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, soufre et oxygène, une ou plusieurs insaturations, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi  $R_a$ ,  $OR_a$ ,  $COR_a$ ,  $COOR_a$ ,  $OCOR_a$ ,  $NR_aR'_a$ ,  $NR_aCOR'_a$ ,  $CONR_aR'_a$ , cyano,  $SR_a$ ,  $S(O)R_a$ ,  $SO_2R_a$ ,  $CSR_a$ ,  $NR_aCSR'_a$ ,  $CSNR_aR'_a$ ,  $NR_aCONR'_aR''_a$ ,  $NR_aCSNR'_aR''_a$  ou atomes d'halogène, où  $R_a$ ,  $R'_a$  et  $R''_a$ , identiques ou différents ont la même définition que précédemment et  $R_a$  et  $R'_a$  (ou  $R'_a$  et  $R''_a$ ) peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

♦ et  $R'$  représente un groupement de formule (IX) :



où •  $G$  représente une chaîne alkylène  $-(CH_2)_t-$  (dans laquelle  $q$  vaut 0, 1 ou 2 et  $t$  est un entier tel que  $0 \leq t \leq 4$ ), éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi  $R_a$ ,  $OR_a$ ,  $COOR_a$ ,  $COR_a$  (dans lesquels  $R_a$  est tel que défini précédemment) ou atomes d'halogène,



définis de la même façon que précédemment,  $R_a$  et  $R'_a$  (ou  $R'_a$  et  $R''_a$ ) pouvant former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

étant entendu que :

— par "hétérocycloalkyle" on entend tout groupement saturé mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

- par "hétérocycloalkényle" on entend tout groupement mono ou polycyclique non aromatique contenant une ou plusieurs insaturations, contenant de 5 à 10 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

- le terme "substitué" affecté aux expressions "alkyle", "alkényle", "alkynyle", signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire, ramifié, amino ou atomes d'halogène,

- le terme "substitué" affecté aux expressions "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", "cycloalkényle", "cycloalkénylalkyle", "hétérocycloalkyle", "hétérocycloalkényle", "hétérocycloalkylalkyle", "hétérocycloalkénylalkyle", signifie que la partie cyclique de ces groupements est substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, amino ou atomes d'halogène,

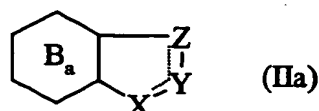
- par "aryle" on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant 6 à 22 atomes de carbone, ainsi que le groupement biphenyle,

- par "hétéroaryle" on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

les groupements "aryle" et "hétéroaryle" pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino ou atomes d'halogène,

étant entendu que :

- lorsque A représente un cycle de formule (IIa) :



dans laquelle X, Y, Z et la représentation .... ont la même signification que précédemment, B<sub>a</sub> représente un noyau benzénique et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R<sup>5</sup> dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R<sup>5</sup> représente un groupement -CONR<sub>a</sub>R'<sub>a</sub> où R<sub>a</sub> et R'<sub>a</sub> ont la même définition que précédemment,

— lorsque A représente un noyau naphthalène, et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R<sup>5</sup> dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R<sup>5</sup> représente un groupement -NHCOR<sub>b</sub> où R<sub>b</sub> représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou phénol éventuellement substitué,

— lorsque A représente le 1-naphtol et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R<sup>5</sup> dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R<sup>5</sup> représente un groupement -CONHR<sub>c</sub> où R<sub>c</sub> représente un groupement phényle éventuellement substitué,

— lorsque A représente un noyau tétrahydronaphtalène et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R<sup>5</sup> dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R<sup>5</sup> représente un groupement -NR<sub>a</sub>COR<sub>d</sub> où R<sub>d</sub> représente un groupement cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),

— lorsque A représente un noyau indole substitué en position 2 par un phényle éventuellement substitué, alors R<sup>5</sup> ne peut représenter un groupement -NHCOR<sub>e</sub> dans lequel R<sub>e</sub> est un groupement contenant un hétérocycle mono ou bicyclique aromatique ou non,

— le composé de formule (I) ne peut représenter :

\* le N-{2-[4-méthylthio]-1H-3-indolyl}éthyl}formamide



- \* le N-[7-(aminosulfonyl)-1-naphthyl]acétamide
- \* le 2-(acétylamino)-3-{7-[(2-hydroxyéthyl)thio]-1*H*-3-indolyl}propanamide
- \* le 2-(acétylamino)-3-{2,7-di[(2-hydroxyéthyl)thio]-1*H*-3-indolyl}propanamide,

5 leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

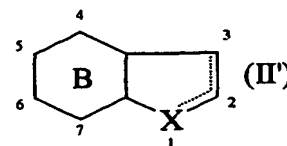
Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, méthanesulfonique, camphorique, oxalique, etc...

10 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels A représente un système cyclique de formule (II) ou (III).

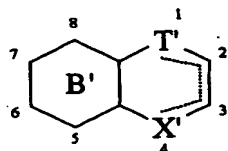
15 De façon avantageuse, l'invention concerne les composés pour lesquels A, non substitué ou substitué par un seul substituant (en plus de R et R') de préférence en position 2 (formule (II')) et

en position 3 (formule III'), représente un système cyclique de formule (II') :



dans laquelle B, X et la représentation .... ont la même signification que précédemment, comme par exemple benzothiophène, dihydrobenzothiophène, benzofurane, dihydrobenzofurane, indole, indoline, indane, indène, azaindole, thiénopyridine ou furopyridine,

20 ou de formule (III') :



dans laquelle B', T', X' et la représentation .... ont la même signification que précédemment, comme par exemple naphthalène, tétrahydronaphthalène, (thio)chromane, (dihydro)benzodioxine, (dihydro)benzoxathiine, (dihydro)benzochromène.

De façon encore plus avantageuse, l'invention concerne les composés pour lesquels A, de formule (II') ou (III') est substitué par R en positions 5 (formule II') et 7 (formule III') et par R' en position 3 (formule II') et 1 ou 2 (formule III').

5 Les substituants R préférés de l'invention sont ceux représentés par un groupement de formule (V), (VI) ou (VIII).

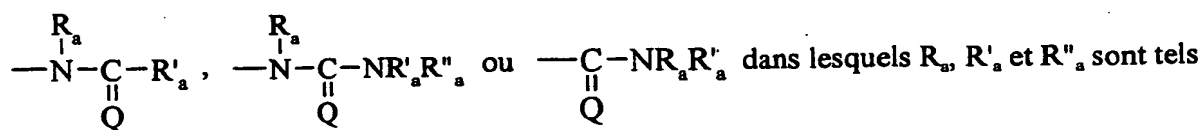
De façon plus avantageuse, les substituants R préférés de l'invention sont ceux représentés par un groupement de formule (V) (où r vaut 0 et R<sup>1</sup> représente un groupement R<sub>a</sub> tel que défini précédemment), un groupement de formule (VI) (où R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup>, identiques ou différents représentent un groupement R<sub>a</sub> tel que défini précédemment),

10 ou un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{—S—} \\ | \\ (\text{O})_r \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} \text{—N—} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}$  dans lesquels r et R<sub>a</sub> ont la même définition que précédemment.

De façon encore plus avantageuse, les substituants R préférés de l'invention sont ceux représentés par un groupement de formule (V) où r vaut 0 et R<sup>1</sup> représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkylalkyle, 15 cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle,

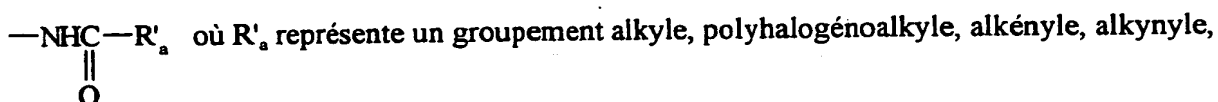
20 ou un groupement de formule (VI) où R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> (identiques ou différents) représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, 25 cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle, ou forment avec l'atome d'azote qui les porte un groupement piperazine, piperidine, morpholine ou thiomorpholine.

Les substituants R' préférés de l'invention sont ceux pour lesquels G représente une chaîne alkylène  $-(CH_2)_t-$  non substituée ou substituée où t vaut 2 ou 3, et R<sup>5</sup> représente un groupement



que définis précédemment.

- 5 De façon encore plus avantageuse, les substituants R' préférés de l'invention sont ceux pour lesquels G représente un groupement  $-(CH_2)_t-$  où t vaut 2 ou 3, et R<sup>5</sup> représente un groupement



- cycloalkyle, cycloalkényle, cycloakylalkyle, cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, 10 secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle,

ou G représente un groupement  $-(CH_2)_3-$  et R<sup>5</sup> représente un groupement  $\begin{array}{c} -C-NHR_a \\ || \\ O \end{array}$  où R<sub>a</sub>

- 15 représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloakylalkyle, cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, 20 cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle.

Plus particulièrement, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels A représente un système cyclique de formule (II) ou (III) et R représente un groupement de formule (V), (VI) ou (VIII).

- 25 Plus avantageusement, l'invention concerne les composés pour lesquels :

A représente un groupement de formule (II') ou (III') substitué en position 5 (formule II') et 7 (formule III') par R et en positions 3 (formule II') et 1 ou 2 (formule III') par R',

et R représente un groupement  $SR_a$ ,  $NR_aR'_a$  (où  $R_a$  et  $R'_a$  sont tels que définis précédemment), ou un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{—S—} \\ | \\ (\text{O})_r \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} \text{—N—} \\ | \\ R_a \end{array}$  dans lesquels r et  $R_a$  ont la même signification que précédemment.

De façon encore plus avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels A représente un système cyclique de formule (II') ou (III') éventuellement substitué (en plus de R et R') par un substituant en position 2 (formule II') et en position 3 (formule III'), substitué en positions 5 (formule II') et 7 (formule III') par R et en positions 3 (formule II') et 1 ou 2 (formule III') par R',

R représente un groupement  $-SR_a$ ,  $NR_aR'_a$  (où  $R_a$  et  $R'_a$  sont définis comme précédemment), ou un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{—S—} \\ | \\ (\text{O})_r \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} \text{—N—} \\ | \\ R_a \end{array}$  dans lesquels r et  $R_a$  ont la même signification que précédemment, et R' est tel que G représente une chaîne alkylène  $-(CH_2)_t-$  non substituée ou substituée où t vaut

2 ou 3, et  $R^5$  représente un groupement  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ \text{—N—C—R}'_a \\ || \\ Q \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ \text{—N—C—NR}'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} \text{—C—NR}'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$

où  $R_a$ ,  $R'_a$  et  $R''_a$  sont tels que définis précédemment.

Encore plus particulièrement, l'invention concerne les (dihydro)benzothiophène, (dihydro)benzofurane, indole, indoline, indène, indane, azaindole, thiéno ou furopyridine éventuellement substitués en position 2, et les dihydronaphtalène, tétrahydronaphtalène, naphtalène ou chromane éventuellement substitués en position 3,

substitués en 5 (7 respectivement) par un groupement  $-SR_a$  ou  $-NR_aR'_a$  où  $R_a$  et  $R'_a$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkylalkyle, cycloalkénylakyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phén' thyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthylcyclopropyle, furyle,

thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle, ou  $R_a$  et  $R'_a$  forment, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement piperazine, piperidine, morpholine ou thiomorpholine,

et substitués en 3 (1 ou 2 respectivement) par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  où  $t$  vaut 2 ou 3 et  $R'_a$  représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkylalkyle, cycloalkénylalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle ou hétéroarylalkyle, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, secbutyle, tertbutyle, pentyle, isopentyle, hexyle, trifluorométhyle, vinyle, allyle, propargyle, phényle, naphtyle, benzyle, phénéthyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cyclohexényle, méthylcyclopropyle, éthyle cyclopropyle, furyle, thiényle, pyridyle, furylméthyle, pyridylméthyle.

Encore plus avantageusement, les composés préférés de l'invention sont des naphtalènes éventuellement substitués en position 3, substitués en 7 par un groupement thioalkyle comme par exemple thiométhyle, thioéthyle, thiopropyle, et substitués en 1 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  où  $t$  vaut 2 ou 3 et  $R'_a$  représente un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, cycloalkyle comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, trifluorométhyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle.

L'invention concerne tout particulièrement les composés de formule (I) qui sont les :

- \* N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- \* N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}butanamide
- \* N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide
- \* N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide
- \* N-Méthyl-N'-{2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}urée
- \* N-{2-[3-Benzoyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- \* N-{2-[3-Benzyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- \* N-{2-[7-(Éthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- \* N-{2-[7-(Propylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- \* N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]benzamide
- \* N-{2-[7-(Allylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide
- \* N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide
- \* N-Méthyl-2-[7-(cyclopentylthio)-1-naphtyl]acétamide

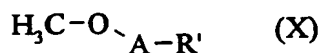
- \* N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylthio)-1-naphtyl]butanamide
- \* N-{2-[7-(Allylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide

---

- \* N-{2[7-(Benzylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- \* N-{2-[5-(2-Pyridylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}acétamide
- 5 \* N-{[2-Benzyl-5-(3-buténylthio)benzo[*b*]thiophen-3-yl]méthyl}acétamide
- \* N-{2-[1-Méthyl-2-Phényl-5-(propylthio)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide
- \* N-{2-[5-(Allylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide
- \* N-{2-[5-(Propylthio)-2-phénylbenzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acétamide
- 10 \* N-{[6-(Benzylthio)-2-phényl-2*H*-3-chroményl]méthyl}acétamide
- \* N-{2-[5-(Isopentylthio)benzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acrylamide
- \* N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]propyl}acétamide
- \* N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-(2-propynylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]méthyl}acétamide
- \* N-[4-(Butylthio)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]propanamide
- 15 \* 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-3*H*-benzo[*f*]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle
- \* N-[3-(1-Oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)propyl]acétamide
- \* N-[(2-Benzyl-8,9-dihydro-7*H*-thiéno[3,2-*f*]thiochromèn-1-yl)méthyl]acétamide
- \* N-[2-(3*H*-Benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)éthyl]-2-bromoacétamide
- 20 \* N-[3-(7-Méthyl-7*H*-thiochroméno[6,5-*b*]furan-1-yl)propyl]acétamide
- \* N-Méthyl-4-(8-hydroxy-7,7-diméthyl-7,8-dihydrothiéno[3',2':3,4]benzo[*f*]furan-1-yl)butanamide
- \* N-{2-[7-Amino-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide
- \* N-{2-[7-(Diéthylamino)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide
- 25 \* N-{2-[7-(Hexylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide
- \* N-[(6-Morpholino-2-phényl-2*H*-3-chroményl)méthyl]acétamide
- \* N-[2-(3-Benzyl-3*H*-benzo[*e*]indol-9-yl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide
- \* N-[(2-Benzyl-6-éthyl-6,7-dihydrothiéno[3,2-*f*]quinolin-1-yl)méthyl]acétamide
- \* 9-[2-(Phénylacétylamino)éthyl]-1-méthyl-3*H*-benzo[*e*]indole-2-carboxylate d'éthyle
- 30 \* N-[2-(4-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro[*f*]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide
- \* N-[2-(1-Hydroxy-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[*f*]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide.

Les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable des composés préférés de l'invention font partie intégrante de l'invention.

5 L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (X) :

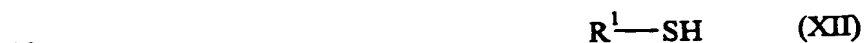


10 dans laquelle A et R' sont tels que définis précédemment, que l'on soumet à une déméthylation en utilisant des agents classiques comme HBr, AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub> ou des systèmes binaires acides de Lewis/nucléophiles comme AlCl<sub>3</sub>/PhCH<sub>2</sub>SH, ou BBr<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>S par exemple, pour obtenir le composé de formule (XI) :

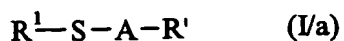


dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment,

— sur lequel on condense, en présence d'acide trifluorométhane sulfonique, un thiol de formule (XII) :



dans laquelle R<sup>1</sup> est tel que défini précédemment, afin d'obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



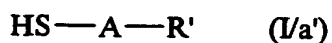
dans laquelle R<sup>1</sup>, A et R' sont définis comme précédemment,

20 composé de formule (I/a) qui peut être obtenu, lorsque R<sup>1</sup> représente un groupement R<sub>a</sub> défini comme précédemment, directement à partir du composé de formule (X) par action d'AlCl<sub>3</sub> et du thiol de formule (XIII) :

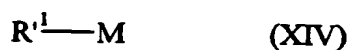


dans laquelle  $R_a$  est défini comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être obtenu à partir du composé de formule (I/a'), cas particulier des composés de formule (I/a) :

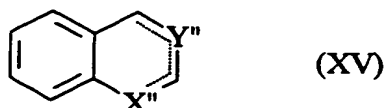


- 5 dans laquelle A et  $R'$  sont définis comme précédemment, mis en réaction en milieu basique avec un composé de formule (XIV) :



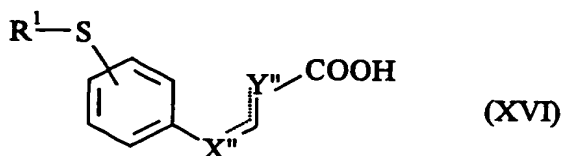
dans laquelle  $R^I$  peut représenter toute les valeurs de  $R^I$  à l'exception de l'hydrogène et M représente un groupe partant comme un atome d'halogène par exemple,

- 10 composé de formule (I/a) pouvant être par ailleurs obtenu, lorsque A représente un système cyclique de formule (XV) :



- 15 dans laquelle la représentation ..... a la même signification que précédemment,  $X''$  représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement  $NR_0$  (dans lequel  $R_0$  est tel que défini précédemment) ou  $CH_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2), et  $Y''$  représente un groupement  $CH_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2), ou une liaison simple ou double,

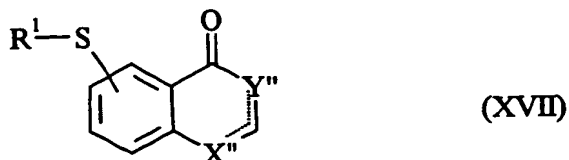
à partir d'un composé de formule (XVI) :



dans laquelle  $R^I$ ,  $X''$ ,  $Y''$  et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

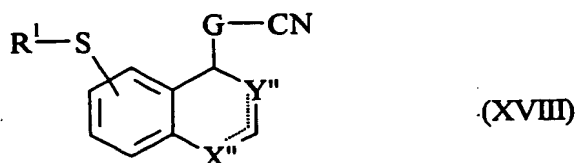


qui est cyclisé, en présence d'acide polyphosphorique pour conduire au composé de formule (XVII) :



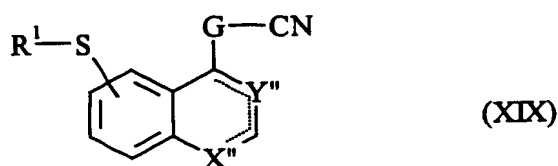
dans laquelle R¹, X'', Y'' et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

- 5 que l'on soumet à une réaction de Wittig puis à une réduction afin de conduire au composé de formule (XVIII) :



dans laquelle R¹, X'', Y'', G et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

qui peut être oxydé afin de conduire au composé de formule (XIX) :

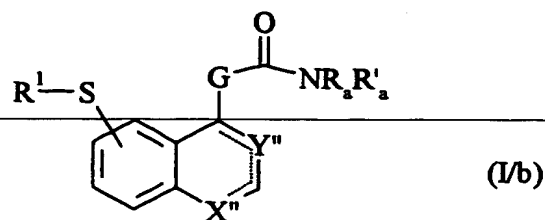


10

dans laquelle R¹, X'', Y'', G et la représentation ..... ont la même définition que précédemment,

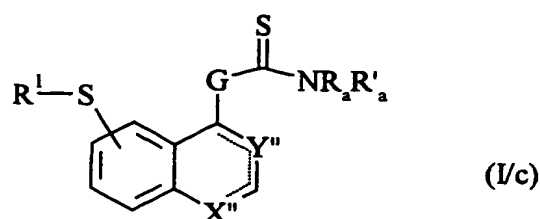
qui est :

- \* soit hydrolysé en milieu acide ou basique puis soumis, après activation sous forme de chlorure d'acide ou en présence d'un agent de couplage, à l'action d'une amine HNR<sub>a</sub>R', dans
- 15 laquelle R<sub>a</sub> et R' sont définis comme précédemment afin de conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $X''$ ,  $Y''$ ,  $G$ ,  $R_a$ ,  $R'_a$  et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

que l'on peut soumettre à un agent de thionation comme le réactif de Lawesson pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $X''$ ,  $Y''$ ,  $G$ ,  $R_a$ ,  $R'_a$  et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

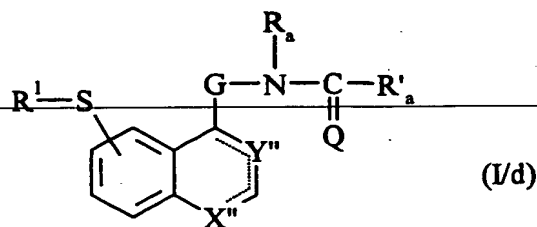
\* soit réduit puis mis en réaction avec :

- un chlorure d'acyle  $ClCOR'_a$  ou l'anhydride (mixte ou symétrique) correspondant pour lesquels  $R'_a$  est tel que défini précédemment, suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XX) :



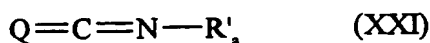
dans laquelle  $R_{1a}$  peut prendre toute les valeurs du groupement  $R_a$  à l'exception de l'atome d'hydrogène et  $J$  représente un groupe partant comme un atome d'halogène ou un groupement tosylo,

et/ou de l'action d'un agent de thionation afin de conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



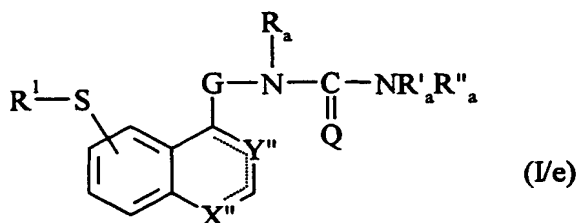
dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{X}''$ ,  $\text{Y}''$ ,  $\text{G}$ ,  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}'_a$ ,  $\text{Q}$  et la représentation  $\text{C}_6\text{H}_4$  sont définis comme précédemment,

— ou avec un composé de formule (XXI) :



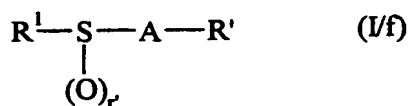
dans laquelle  $\text{Q}$  et  $\text{R}'_a$  sont définis comme précédemment,

suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XX) afin de conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{X}''$ ,  $\text{Y}''$ ,  $\text{G}$ ,  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}'_a$ ,  $\text{R}''_a$ ,  $\text{Q}$  et la représentation  $\text{C}_6\text{H}_4$  sont définis comme précédemment,

les composés (I/a) à (I/e) pouvant être mis en réaction avec un agent oxydant comme  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{KMnO}_4$ , ou  $\text{NaOCl}$  par exemple, pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

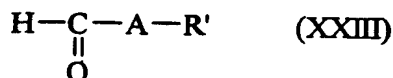


dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{A}$  et  $\text{R}'$  sont définis comme précédemment, et  $r'$  représente un entier tel que  $1 \leq r' \leq 2$ ,

- ou composé de formule (XI) que l'on transforme, grâce à l'action de réactifs tels que  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{Ph}_3\text{PBr}_2$ ,  $\text{PhPCl}_4$ ,  $\text{HBr}$  ou  $\text{HI}$  en dérivé halogéné correspondant de formule (XXII) :



- 5 dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène (les composés de formule (XXII) pouvant être obtenus par des réactions d'échange comme par exemple le traitement d'un dérivé chloré par  $\text{KF}$  au sein de la diméthylformamide pour conduire au dérivé fluoré correspondant, ou le traitement d'un dérivé bromé par  $\text{KI}$  en présence de sels de cuivre pour conduire au dérivé iodé correspondant),
- 10 composé de formule (XXII) qui est :
- soit traité par du monoxyde de carbone et  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , la réaction étant catalysée par du palladium (O), pour conduire à l'aldéhyde correspondant de formule (XXIII) :

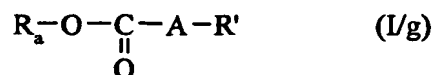


- dans laquelle A et R' sont tels que définis précédemment,
- 15 composé de formule (XXIII) pouvant par ailleurs être obtenu par des techniques classiques de lithiations à partir du dérivé halogéné de formule (XXII), ou par l'intermédiaire du dérivé vinylique correspondant (obtenu à partir du composé de formule (XXII) par action de vinyltributylétain et de palladium tetrakis) soumis à une ozonolyse, ou encore par formylation directe du noyau A selon une réaction de Vilsmeier par exemple,
- 20 composé de formule (XXIII) que l'on soumet à un agent oxydant pour obtenir le composé de formule (XXIV) :



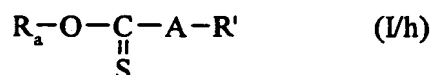
dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, qui est :

\* soit soumis, en présence d'un catalyseur acide, à l'action d'un alcool de formule  $R_aOH$  où  $R_a$  est tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



5 dans laquelle A,  $R_a$  et  $R'$  sont tels que définis précédemment,

qui peut être soumis à un agent de thionation, comme le réactif de Lawesson par exemple, pour conduire au composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



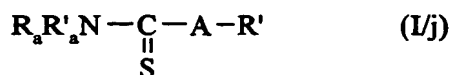
dans laquelle A,  $R_a$  et  $R'$  sont tels que définis précédemment,

10 \* soit soumis, après activation sous forme de chlorure d'acide ou en présence d'un agent de couplage, à l'action d'une amine  $HNR_aR'_a$  où  $R_a$  et  $R'_a$  sont définis comme précédemment, pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_a$ ,  $R'_a$ , A et  $R'$  sont tels que définis précédemment,

15 qui peut être soumis à un agent de thionation, comme le réactif de Lawesson par exemple, pour conduire au composé de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_a$ ,  $R'_a$ , A et  $R'$  sont définis comme précédemment,

20 \* soit transformé, après l'action de chlorure de thionyle et d'un azidure, puis d'un acide, en composé de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :



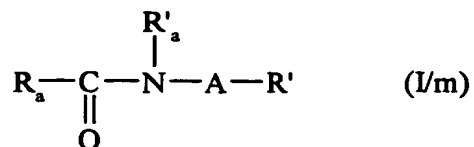
dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, sur lequel on condense :

- soit une ou deux molécules d'un composé de formule (XX) pour obtenir le composé de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I) :



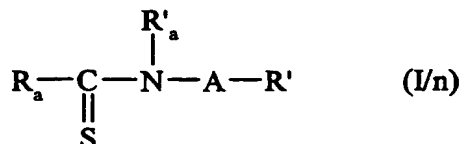
dans laquelle A et R' ont la même signification que précédemment et R'<sub>2a</sub> et R<sub>2a</sub>, identiques ou différents, représentent un groupement R<sub>a</sub> avec la condition suivante : R'<sub>2a</sub> et R<sub>2a</sub> ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène et ne peuvent former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique,

- 10 — soit un chlorure d'acyle ClCOR<sub>a</sub> ou l'anhydride (mixte ou symétrique) correspondant pour lesquels R<sub>a</sub> est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



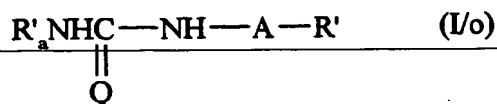
dans laquelle R<sub>a</sub>, R'<sub>a</sub>, A et R' sont définis comme précédemment,

- 15 que l'on peut soumettre à un agent de thionation tel que le réactif de Lawesson par exemple afin d'obtenir le composé de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



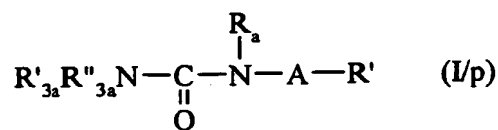
dans laquelle R<sub>a</sub>, R'<sub>a</sub>, A et R' sont définis comme précédemment,

- 20 — soit un composé de formule (XXI) pour conduire au composé de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



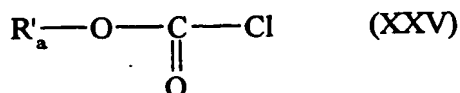
dans laquelle  $\text{R}'_a$ , Q, A et  $\text{R}'$  sont définis comme précédemment,

qui peut être soumis à l'action d'un composé de formule (XX) pour obtenir le composé de formule (I/p), cas particulier des composés de formule (I) :



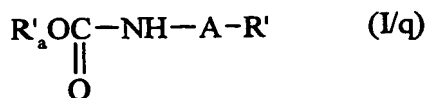
dans laquelle Q,  $\text{R}_a$ , A et  $\text{R}'$  ont la même définition que précédemment et  $\text{R}'_{3a}$  et  $\text{R}''_{3a}$ , identiques ou différents, représentent un groupement  $\text{R}_a$  mais ne peuvent former de structure cyclique avec l'atome d'azote qui les porte,

— soit un composé de formule (XXV) :



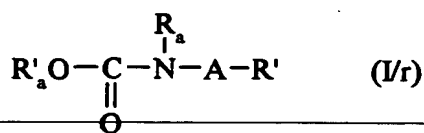
dans laquelle  $\text{R}'_a$  est tel que défini précédemment, ou son anhydride correspondant  $(\text{R}'_a \text{OCO})_2\text{O}$ ,

pour obtenir le composé de formule (I/q), cas particulier des composés de formule (I) :



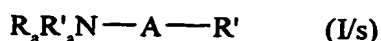
dans laquelle  $\text{R}'_a$ , A et  $\text{R}'$  sont définis comme précédemment,

qui peut être soumis à l'action d'un composé de formule (XX) et/ou à l'action d'un agent de thionation afin de conduire au composé de formule (I/r), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}'_a$ , Q, A et  $\text{R}'$  sont définis comme précédemment,

- ou composé de formule (XXII) qui est soumis, dans des conditions de substitution nucléophile aromatique, à l'action d'une amine  $\text{R}_a\text{R}'_a\text{NH}$  dans laquelle  $\text{R}_a$  et  $\text{R}'_a$  sont tels que définis précédemment ( $\text{R}_a$  et  $\text{R}'_a$  peuvent entre autres former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment), pour conduire au composé de formule (I/s), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}'_a$ , A et  $\text{R}'$  sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/o) pouvant par ailleurs être obtenus par amination directe du noyau aromatique A,

les composés (I/a) à (I/s) pouvant être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation. Les composés (X) de départ sont soit commerciaux, soit décrits dans la littérature comme par exemple dans les demandes EP0447285, EP0527687, EP0562956, EP0591057, EP0662471, EP0745586, EP0709371, EP0745583, EP0721938, EP0745584, EP0737670, EP0737685, ou WO9738682.

L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) pour lesquels R représente un cycle de formule (VIII) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (I/a) à (I/s), que l'on cyclise selon des procédés décrits dans la littérature, comme par exemple dans les demandes EP0708099 ou WO9732871.

Les composés de l'invention et les compositions pharmaceutiques les contenant s'avèrent être utiles pour le traitement des troubles du système mélatoninergique.



L'invention concerne également les composés de formule (XXII<sub>A</sub>), cas particulier des composés de formule (XXII) :

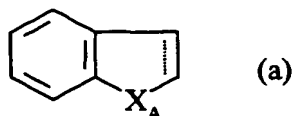


dans laquelle :

5 ♦ Hal représente un atome d'halogène (fluor, chlore, brome, iode)

♦ A<sub>A</sub> représente :

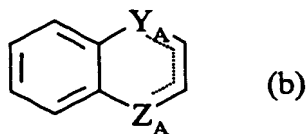
— un cycle de formule (a) :



dans laquelle X<sub>A</sub> représente un atome de soufre, ou un groupement CH<sub>q</sub> (où q vaut 0, 1 ou 2) ou NR<sub>0</sub> (dans lequel R<sub>0</sub> est tel que défini précédemment), et la représentation .... a la même signification que précédemment,

où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement R'<sub>A</sub> substitue le cycle à 5 chaînons,

— ou un cycle de formule (b) :



dans laquelle Y<sub>A</sub> et Z<sub>A</sub>, identiques ou différents représentent un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH<sub>q</sub> (où q vaut 0, 1 ou 2), et la représentation .... a la même signification que précédemment,

où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement R'<sub>A</sub> substitue l'un ou l'autre des deux cycles,

les cycles de formule (a) ou (b) pouvant être substitués (en plus de l'atome d'halogène et du groupement R'<sub>A</sub>) par un ou plusieurs groupements choisis parmi R<sub>w</sub>, COR<sub>w</sub>, COOR<sub>w</sub>, OCOR<sub>w</sub>, où R<sub>w</sub> est tel que défini précédemment,

♦ et R'<sub>A</sub> représente un groupement G-R<sup>5</sup><sub>A</sub> dans lequel G est tel que défini précédemment et R<sup>5</sup><sub>A</sub>

5 représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---C---R}'_a \\ || \\ \text{Q} \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ \text{---N---C---NR}'_a\text{R}''_a \\ || \\ \text{Q} \end{array}$  où R<sub>a</sub>, R'<sub>a</sub>, R''<sub>a</sub> et Q sont tels que définis précédemment,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

10 en tant qu'intermédiaires de synthèse mais également en tant que composés utiles pour le traitement des troubles liés au système mélatoninergique.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a en effet montré qu'ils étaient atoxiques, doués d'une haute affinité pour les récepteurs de la mélatonine et possédaient d'importantes activités sur le système nerveux central et, en particulier, on a relevé des propriétés thérapeutiques sur les troubles du sommeil, des propriétés anxiolytiques, antipsychotiques, 15 analgésiques ainsi que sur la microcirculation qui permettent d'établir que les produits de l'invention sont utiles dans le traitement du stress, des troubles du sommeil, de l'anxiété, des dépressions saisonnières, des pathologies cardiovasculaires, des pathologies du système digestif, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, de la schizophrénie, des attaques de panique, de la mélancolie, des troubles de l'appétit, de l'obésité, de l'insomnie, des troubles 20 psychotiques, de l'épilepsie, du diabète, de la maladie de Parkinson, de la démence sénile, des divers désordres liés au vieillissement normal ou pathologique, de la migraine, des pertes de mémoire, de la maladie d'Alzheimer, ainsi que dans les troubles de la circulation cérébrale. Dans un autre domaine d'activité, il apparaît que dans le traitement, les produits de l'invention peuvent être utilisés dans les dysfonctionnements sexuels, qu'ils possèdent des propriétés d'inhibiteurs de 25 l'ovulation, d'immunomodulateurs et qu'ils sont susceptibles d'être utilisés dans le traitement des cancers.

Les composés seront utilisés de préférence dans les traitements des dépressions saisonnières, des troubles du sommeil, des pathologies cardiovasculaires, des insomnies et fatigues dues aux décalages horaires, des troubles de l'appétit et de l'obésité.

5 Par exemple, les composés seront utilisés dans le traitement des dépressions saisonnières et des troubles du sommeil.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

10 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer, plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, per. ou transcutanée, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, et les ampoules buvables ou injectables.

15 La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique, ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,01 mg et 1 g par 24 heures en 1 ou plusieurs prises.

20 Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les préparations suivantes conduisent à des composés de l'invention ou à des intermédiaires de synthèse utiles dans la préparation des composés de l'invention.

**Préparation 1 :    Chlorhydrate de 2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]-1-éthylamine**

**Stade A :    Acide 4-[4-(méthylthio)phényl]-4-oxo-butanoïque**

A une solution du thioanisole (20 ml, 170 mmol) dans 140 ml de tétrachloroéthane est ajouté l'anhydride succinique (17 g, 170 mmol) puis le mélange réactionnel est amené à 0°C. Le

trichlorure d'aluminium (45,43 g, 341 mmol) est additionné par fractions puis le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 3h00. Après refroidissement et hydrolyse en présence d'eau glacée (500 ml) et d'acide chlorhydrique concentré (50 ml), le précipité blanc formé est filtré, rincé à l'eau et recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour conduire à l'acide souhaité.

5 **F = 153-155°C**

**Stade B : Acide 4-[4-(méthylthio)phényl]butanoïque**

10 Une solution de l'acide obtenu au stade A (19,8 g, 88,1 mmol) dans l'acide trifluoroacétique (68 ml, 881 mmol) est amenée à 0°C puis l'hydru de triéthylsilane (35,2 ml, 220 mmol) est ajouté goutte à goutte au moyen d'une ampoule à addition. L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 17 heures. Après hydrolyse, le précipité blanc formé est filtré, rincé à l'eau et au cyclohexane puis purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) pour conduire au composé du titre.

**F = 53-55°C**

**Stade C : 7-(Méthylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalène**

15 Au moyen d'un agitateur mécanique, l'acide obtenu au stade B (10 g, 52 mmol) est chauffé à 70°C pendant 2 heures en présence de 10 fois en masse d'acide polyphosphorique (100 g). Le mélange réactionnel est hydrolysé dans la glace puis extrait par l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) pour conduire à la tétralone  
20 attendue sous la forme d'une huile jaune.

**Stade D : 2-[7-(Méthylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalénylidène]acétonitrile**

25 Sous atmosphère inerte et à 0°C, le cyanométhylphosphonate de diéthyle (7,6 ml, 46,8 mmol) est ajouté goutte à goutte à une suspension d'hydru de sodium (2,25 g, 46,8 mmol) dans 50 ml de tétrahydrofurane. L'agitation est maintenue à 0°C pendant 30 minutes puis le composé obtenu au stade C (6 g, 31,2 mmol) en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane est additionné et le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. Après hydrolyse et extraction à

l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 50/50) pour conduire au nitrile insaturé du titre.

**F = 60-61°C**

5      **Stade E : 2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]acétonitrile**

Le composé obtenu au stade D (2 g, 9,29 mmol) est chauffé à 230°C en présence de soufre (357 mg, 11,1 mmol) pendant 16 heures. Après hydrolyse et extraction à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20) pour conduire au composé aromatisé correspondant sous la forme d'un solide beige.

10      **Stade F : Chlorhydrate de 2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]-1-éthylamine**

Sous atmosphère inerte, le composé obtenu au stade E (1,93 g, 9,04 mmol) préalablement dissous dans 30 ml de tétrahydrofurane est ajouté à une solution 1M de borane dans le tétrahydrofurane (27,1 ml, 22,1 mmol) puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 15 3 heures . Ensuite, une solution d'acide chlorhydrique 6N (18 ml, 108 mmol) est ajoutée très lentement et l'agitation est maintenue à reflux pendant 30 minutes supplémentaires. Après extraction à l'acétate d'éthyle, la phase aqueuse est alcalinisée par une solution de soude à 16 % puis extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : 20 dichlorométhane/méthanol 50/50 puis méthanol/ammoniaque 95/5) pour conduire à l'amine attendue. Cette amine est reprise par l'éther éthylique puis de l'éther éthylique saturé en acide chlorhydrique gazeux est ajouté goutte à goutte et le précipité obtenu est filtré pour conduire au chlorhydrate correspondant sous la forme d'un solide blanc.

**F = 199°C**

25      **Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N
% calculé	61,52	6,35	5,52
% trouvé	61,60	6,33	5,45

**Préparation 2 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

Sous atmosphère inerte, 27,5 mmol de complexe tribromure de bore/diméthylsulfure sont dissoutes dans 100 ml de dichlorométhane et agitées pendant 15 min à température ambiante. Une solution de 13,7 mmol de N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide dans 50 ml de dichlorométhane est ajoutée, et le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 30 heures. Après refroidissement, la réaction est hydrolysée avec précaution et le dichlorométhane est évaporé. Le milieu est alors extrait à l'acétate d'éthyle, les phases organiques regroupées sont lavées par une solution aqueuse de bicarbonate de potassium 1M, puis par une solution de soude 1M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée pour conduire au composé du titre.

10 **Préparation 3 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide**

On procède comme dans la Préparation 2, mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide .

Dans les préparations 4 à 125, on procède comme dans la préparation 2, mais en remplaçant le N-[2-(7-méthoxy-1-naphtyl) éthyl]acétamide par le substrat de départ méthoxylé approprié.

15 **Préparation 4 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-(2-oxotétrahydro-1H-1-pyrrolyl)acétamide**

**Préparation 5 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]benzamide**

**Préparation 6 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide**

**Préparation 7 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-thiophène carboxamide**

20 **Préparation 8 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide**

**Préparation 9 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-4-chlorobutanamide**

**Préparation 10 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]heptanamide**

---

**Préparation 11 : N-[2-(8-Allyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

**Préparation 12 : N-[2-(8-Allyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]heptanamide**

**Préparation 13 : N-{2-[7-Hydroxy-8-(1-propényl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

5 **Préparation 14 : N-{2-[7-Hydroxy-8-(1-propynyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

**Préparation 15 : N-[2-(8-Hexyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide**

**Préparation 16 : N-[2-(8-Allyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutyl thiourée**

**Préparation 17 : N-Méthyl-2-(7-hydroxy-1-naphtyl)acétamide**

**Préparation 18 : N-Cyclobutyl-3-(7-hydroxy-1-naphtyl)propanamide**

10 **Préparation 19 : N-Propyl-4-(7-hydroxy-1-naphtyl)butanamide**

**Préparation 20 : N-Cyclopropylméthyl-2-(7-hydroxy-1-naphtyl)acétamide**

**Préparation 21 : N-Cyclohexyl-4-(7-hydroxy-1-naphtyl)butanamide**

**Préparation 22 : N-Allyl-3-(7-hydroxy-1-naphtyl)propanamide**

**Préparation 23 : N-Cyclobutyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]urée**

15 **Préparation 24 : N-Isopropyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]thiourée**

**Préparation 25 : N-[2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée**

**Préparation 26** : N-Butyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]thi urée

**Préparation 27** : N-Di(4-chlorophényl)méthyl-N'-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]urée

**Préparation 28** : 2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)-3-[(2-morpholinoacétyl)amino]propanoate de méthyle

5 **Préparation 29** : 2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)-3-[(cyclopropylcarbonyl)amino]-propanoate de méthyle

**Préparation 30** : 2-(7-Hydroxy-1-naphtyl)-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate de méthyle

**Préparation 31** : O-[(7-Hydroxy-1-naphtyl)méthyl]-N-acétyl hydroxylamine

10 **Préparation 32** : O-[(7-Hydroxy-1-naphtyl)méthyl]-N-(2-buténoyle)hydroxylamine

**Préparation 33** : N-[3-(7-Hydroxy-1-naphtyl)propyl]acétamide

**Préparation 34** : N-[3-(7-Hydroxy-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexane carboxamide

**Préparation 35** : N-[3-(7-Hydroxy-1-naphtyl)propyl]-N'-propyl thiourée

**Préparation 36** : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

15 **Préparation 37** : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-2-buténamide

**Préparation 38** : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-1-cyclohexane carboxamide

**Préparation 39** : N-[2-(2-Hydroxy-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide

**Préparation 40** : N-[2-(7-Hydroxy-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide



**Préparation 41 : N-[2-(3-Benzoyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide**

---

**Préparation 42 : N-[2-(3-Benzoyl-7-Hydroxy-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée**

**Préparation 43 : N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-hydroxy-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclobutanecarboxamide**

5      **Préparation 44 : N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-hydroxy-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée**

**Préparation 45 : N-[2-(3,7-Dihydroxy-1-naphtyl)éthyl]propanamide**

**Préparation 46 : 4-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}-6-hydroxy-2-naphtyl acétate**

**Préparation 47 : N-[2-(3-Benzyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]pentanamide**

10      **Préparation 48 : N-[2-(3-Benzyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]cyclohexanecarboxamide**

**Préparation 49 : N-Cyclohexyl-N'-[2-(3-éthyl-7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]urée**

**Préparation 50 : N-{2-[3-(Cyclopropylméthyl)-7-hydroxy-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

**Préparation 51 : N-[(5-Hydroxybenzo[b]furan-3-yl)méthoxy]-N'-propylthiourée**

**Préparation 52 : N-[3-(5-Hydroxybenzo[b]furan-3-yl)propyl]acétamide**

15      **Préparation 53 : N-[2-(5-Hydroxy-2-méthylbenzo[b]furan-3-yl)éthyl]heptanamide**

**Préparation 54 : N-Méthyl-4-(5-Hydroxybenzo[b]furan-3-yl)butanamide**

**Préparation 55 : N-[2-(4-Allyl-5-hydroxybenzo[b]furan-3-yl)éthyl]benzamide**

**Préparation 56** : N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide

**Préparation 57** : O-[(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)méthyl]-N-thiopropionyl  
hydroxylamine

**Préparation 58** : N-[3-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)propyl]-1-cyclopropane  
carboxamide

**Préparation 59** : N-[(2-Benzyl-5-hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)méthyl]acétamide

**Préparation 60** : N-[2-(5-Hydroxythiéno[3,2-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

**Préparation 61** : N-[2-(4-Allyl-5-hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

**Préparation 62** : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-4-indolyl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide

**Préparation 63** : N-Méthyl-4-(5-hydroxybenzo-1*H*-3-indolyl)butanamide

**Préparation 64** : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide

**Préparation 65** : N-Benzyl-N'-[2-(5-hydroxy-1*H*-3-indolyl)éthyl]urée

**Préparation 66** : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-3-indolyl)éthyl]benzamide

**Préparation 67** : N-[2-(5-Hydroxy-1-méthyl-2-phényl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)  
éthyl]acétamide

**Préparation 68** : N-{2-[5-Hydroxy-2-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]  
pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

**Préparation 69** : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-5-hydroxy-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-  
3-yl]éthyl}acétamide

**Préparation n 70 : N-[2-(2-Benzyl-5-Hydroxy-1-méthyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide**

---

**Préparation 71 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide**

**Préparation 72 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]trifluoroacétamide**

5      **Préparation 73 : N-[2-(5-Hydroxy-2-phényl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide**

**Préparation 74 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]-N'-propylurée**

**Préparation 75 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]cyclobutane carboxamide**

10      **Préparation 76 : N-[2-(5-Hydroxy-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl)éthyl]-N'-butylthiourée**

**Préparation 77 : N-[2-(2-Benzyl-5-hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide**

**Préparation 78 : N-[2-(6-Hydroxy-1*H*-benzo-imidazol-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide**

15      **Préparation 79 : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-3-chroményl)méthyl]acétamide**

**Préparation 80 : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-3-chroményl)méthyl]cyclopropane carboxamide**

**Préparation 81 : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-3-chroményl)éthyl]acétamide**

**Préparation 82 : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2*H*-4-chroményl)méthyl]acétamid**

**Préparation n 83** : N-[(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide

---

**Préparation 84** : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)éthyl]-3-buténamide

**Préparation 85** : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)éthyl]acétamide

5 **Préparation 86** : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)éthyl]-2-phénylacétamide

**Préparation 87** : N-[(6-Hydroxy-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

**Préparation 88** : N-[(6-Hydroxy-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide

**Préparation 89** : N-Méthyl-3-(6-hydroxy-2H-3-chroményl)propanamide

**Préparation 90** : N-[(6-Hydroxy-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

10 **Préparation 91** : N-[(6-Hydroxy-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide

**Préparation 92** : N-[2-(6-Hydroxy-3,4-dihydro-2H-4-thiochroményl)éthyl]acétamide

**Préparation 93** : N-[(7-Hydroxy-3-phényl-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]acétamide

**Préparation 94** : N-[(3-Benzyl-7-hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]acétamide

**Préparation 95** : N-[(7-Hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]cyclopropanecarboxamide

15 **Préparation 96** : N-[2-(7-Hydroxy-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl]-N'-propylurée

**Préparation 97** : N-[2-(7-Hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl]acétamide

**Préparation 98** : N-Phényl-2-(7-hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)acétamide

**Préparati n 99 : N-[2-(6-Hydroxy-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide**

---

**Préparation 100 : N-[3-(7-Hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)propyl]acétamide**

**Préparation 101 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[d]isoxazol-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane  
carboxamide**

5 **Préparation 102 : N-(9-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)acétamide**

**Préparation 103 : N-[(9-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)méthyl]-2-  
cyclopropylacétamide**

**Préparation 104 : N-(9-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-1-yl)butanamide**

10 **Préparation 105 : N-[(9-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-1-yl)méthyl]acétamide**

**Préparation 106 : N-Méthyl-9-hydroxy-3H-benzo[f]chromèn-2-carboxamide**

**Préparation 107 : N-(4-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)propanamide**

**Préparation 108 : N-(4-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)-2-méthylpropanamide**

**Préparation 109 : N-Cyclopropyl-N'-(4-hydroxy-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)thiourée**

15 **Préparation 110 : N-Cyclohexyl-N'-(4-hydroxy-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)urée**

**Préparation 111 : N-(4,9-Dihydroxy-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)acétamide**

**Préparation 112 : N-[(4-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-1-phénalényl)méthyl]acétamide**

**Préparation 113 : N-[2-(4-Hydroxy-2,3-dihydro-1H-1-phénalényl)éthyl]-1-cyclopropane  
carboxamide**

**Préparation 114** : N-[(4,9-Dihydroxy-2,3-dihydro-1*H*-1-phénalényl)méthyl]-N'-méthylurée

---

**Préparation 115** : N-(6-Hydroxy-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[*cd*]indol-4-yl)acétamide

**Préparation 116** : N-(6-Hydroxy-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-yl)acétamide

**Préparation 117** : N-(6-Hydroxy-4,5-dihydro-3*H*-naphto[1,8-*bc*]thiophène-4-yl)acétamide

5      **Préparation 118** : N-Cyclobutyl-3-hydroxy-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*cd*]isobenzofuran-4-carboxamide

**Préparation 119** : N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-hydroxybenzo[*b*]furan-3-yl]méthyl}acétamide

**Préparation 120** : N-{[5-Hydroxy-2-(3-pyridylméthyl)benzo[*b*]furan-3-yl]méthyl}benzamide

10      **Préparation 121** : N-{[5-Hydroxy-2-(3-phényl-2-propényl)benzo[*b*]thiophène-3-yl]méthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

**Préparation 122** : N-{2-[7-Hydroxy-3-naphtyl-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

**Préparation 123** : 4-[2-(Benzoylamino)éthyl]-6-hydroxy-2-naphtyl-trifluorométhane sulfonate

15      **Préparation 124** : N-{2-[7-Hydroxy-3-(3-phényl-2-propényl)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

**Préparation 125** : N-{[7-Hydroxy-3-(2-thiényl)-1-naphtyl]méthyl}butanamide

**Préparation 126** : N-[2-(7-Chloro-1-naphtyl)éthyl]benzamid

On fait buller du chlore (10 mmol) dans la dichlorophénylphosphine à un flux tel que la température de réaction est maintenue entre 70 et 80°C. Après addition complète du chlore, le tétrachlorure de phénylphosphine ainsi obtenu est un liquide jaune pâle. On ajoute 10 mmol du produit obtenu dans la Préparation 5 en une seule portion, et le mélange réactionnel est chauffé à 160°C pendant la nuit. Après refroidissement, la solution est versée dans un mélange eau/glace (20 ml) et neutralisée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 50 %. Après extraction à l'éther, les phases organiques sont séchées et concentrées sous pression réduite pour donner un résidu qui est chromatographié sur gel de silice afin d'obtenir le produit du titre pur.

Dans les préparations 127 à 133, on procède comme dans la Préparation 126 mais en utilisant le produit de départ approprié.

**Préparation 127 : N-{2-[7-Chloro-8-(1-propényl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

*Produit de départ : Préparation 13*

**Préparation 128 : N-Cyclohexyl-4-(7-chloro-1-naphtyl)butanamide**

*Produit de départ : Préparation 21*

**Préparation 129 : N-[2-(7-Chloro-3-éthyl-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclohexylurée**

*Produit de départ : Préparation 49*

**Préparation 130 : N-[2-(5-Chloro-1H-4-indolyl)éthyl-1-cyclopropane carboxamide**

*Produit de départ : Préparation 62*

**Préparation 131 : N-[(6-Chloro-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 79*

**Préparation 132 : N-(9-Chloro-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)acétamide**

*Produit de départ : Préparation 102*

**Préparation 133 : N-(4-Chloro-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)-N'-cyclohexylurée**

*Produit de départ : Préparation 110*

**Préparation 134 : N-[2-(7-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide**

Dans un tricol de 150 ml équipé d'une ampoule à brome, d'un réfrigérant surmonté d'un tube rempli de chlorure de calcium, et d'un agitateur mécanique, on verse de la triphénylphosphine (10 mmol) et de l'acétonitrile (70 ml). La solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace en maintenant l'agitation et on additionne le brome (10 mmol). A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré puis on ajoute le produit obtenu dans la Préparation 3 (8 mmol). Le mélange réactionnel est agité à 60-70°C jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM). En fin de réaction, le mélange est filtré puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de potassium, et encore une fois à l'eau puis séché sur sulfate de magnésium et concentré sous pression réduite. Le résidu est filtré sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les préparations 135 à 159, on procède comme dans la Préparation 134 en partant du réactif approprié.

**Préparation 135 : N-[2-(8-Allyl-7-bromo-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée**

*Produit de départ : Préparation 16*

**Préparation 136 : N-Cyclopropylméthyl-2-(7-bromo-1-naphtyl)acétamide**

*Produit de départ : Préparation 20*

**Préparation 137 : N-[2-(7-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée**

*Produit de départ : Préparation 25*

**Préparation 138 : 2-(7-Bromo-1-naphtyl)-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate de méthyle**

*Produit de départ : Préparation 30*

**Préparation 139 : N-[3-(7-Bromo-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexane carboxamide**

*Produit de départ : Préparation 34*



**Préparation 140 : N-[2-(2-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

*Produit de départ : Préparation 36*

---

**Préparation 141 : N-[2-(3-Benzoyl-7-bromo-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée**

*Produit de départ : Préparation 42*

5      **Préparation 142 : N-[3-(5-Bromobenzo[b]furan-3-yl)propyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 52*

**Préparation 143 : N-[(2-Benzyl-5-bromobenzo[b]thiophène-3-yl)méthyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 59*

10      **Préparation 144 : N-[2-(4-Allyl-5-bromobenzo[b]thiophène-3-yl)éthyl]benzamide**

*Produit de départ : Préparation 61*

**Préparation 145 : N-[2-(5-Bromo-1H-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide**

*Produit de départ : Préparation 64*

**Préparation 146 : N-[2-(5-Bromo-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide**

15      *Produit de départ : Préparation 69*

**Préparation 147 : N-[2-(6-Bromo-1H-benzo[b]imidazol-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane  
carboxamide**

*Produit de départ : Préparation 78*

**Préparation 148 : N-[(6-Bromo-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide**

20      *Produit de départ : Préparation 79*

**Préparation 149 : N-[2-(6-Bromo-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)éthyl]-2-phénylacétamide**

*Produit de départ : Préparation 86*

**Préparation 150 : N-[(6-Bromo-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 90*

**Préparation 151 : N-[2-(6-Bromo-3,4-dihydro-2H-4-thiochroményl)éthyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 92*

5 **Préparation 152 : N-[2-(7-Bromo-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl]-N'-propylurée**

*Produit de départ : Préparation 96*

**Préparation 153 : N-[2-(6-Bromo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 99*

10 **Préparation 154 : N-[(9-Bromo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)méthyl]-2-cyclopropylacétamide**

*Produit de départ : Préparation 103*

**Préparation 155 : N-(4-Bromo-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)-N'-cyclopropylthiourée**

*Produit de départ : Préparation 109*

15 **Préparation 156 : N-(6-Bromo-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[cd]indol-4-yl)acétamide**

*Produit de départ : Préparation 115*

**Préparation 157 : N-Cyclobutyl-6-bromo-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-carboxamide**

*Produit de départ : Préparation 118*

20 **Préparation 158 : N-[2-(7-Bromo-3-naphtyl)éthyl]heptanamide**

*Produit de départ : Préparation 122*

**Préparation 159 : N-{2-[7-Bromo-3-(3-phényl-2-propényl)-1-naphtyl]éthyl}-2-cyclohexylacétamide**

*Produit de départ : Préparation 124*

**Préparation 160 : N-[2-(7-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamid**

- 5 Un mélange du produit obtenu dans la Préparation 134 (2 mmol), d'iodure de potassium (30 mmol) et d'iodure de cuivre I (10 mmol) dans l'hexaméthyl phosphoramid (6 ml) est chauffé à 150-160°C avec agitation sous atmosphère d'azote jusqu'à ce qu'un taux de conversion de 90 % soit atteint (suivi en CCM). On ajoute alors de l'acide chlorhydrique dilué puis de l'éther et la mixture est alors filtrée pour éliminer les sels de cuivre (I) insolubles. La phase organique est séparée, lavée avec une solution de sulfite de sodium, de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée pour donner un résidu que l'on chromatographie sur gel de silice pour conduire au produit du titre.
- 10 Dans les préparations 161 à 185, on procède comme dans la Préparation 160, mais en remplaçant le produit de la Préparation 134 par le substrat approprié.

**Préparation 161 : N-[2-(8-Allyl-7-iodo-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée**

*Produit de départ : Préparation 135*

**Préparation 162 : N-Cyclopropylméthyl-2-(7-iodo-1-naphtyl)acétamide**

- 15 *Produit de départ : Préparation 136*

**Préparation 163 : N-[2-(7-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée**

*Produit de départ : Préparation 137*

**Préparation 164 : 2-(7-Iodo-1-naphtyl)-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate de méthyle**

- 20 *Produit de départ : Préparation 138*

**Préparation 165 : N-[3-(7-Iodo-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide**

*Produit de départ : Préparation 139*

**Préparation 166 : N-[2-(2-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

*Produit de départ : Préparation 140*

**Préparation n 167** : N-[2-(3-Benzoyl-7-iodo-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

*Produit de départ : Préparation 141*

---

**Préparation 168** : N-[3-(5-Iodobenzo[b]furan-3-yl)propyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 142*

5 **Préparation 169** : N-[(2-Benzyl-5-iodobenzo[b]thiophen-3-yl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 143*

**Préparation 170** : N-[2-(4-Allyl-5-iodobenzo[b]thiophène-3-yl)éthyl]benzamide

*Produit de départ : Préparation 144*

10 **Préparation 171** : N-[2-(5-Iodo-1H-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide

*Produit de départ : Préparation 145*

**Préparation 172** : N-[2-(5-Iodo-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 146*

15 **Préparation 173** : N-[2-(6-Iodo-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane  
carboxamide

*Produit de départ : Préparation 147*

**Préparation 174** : N-[(6-Iodo-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 148*

20 **Préparation 175** : N-[2-(6-Iodo-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)éthyl]-2-phénylacétamide

*Produit de départ : Préparation 149*

**Préparation 176** : N-[(6-Iodo-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 150*

**Préparation 177 : N-[2-(6-Iodo-3,4-dihydro-2H-4-thiochroményl)éthyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 151*

---

**Préparation 178 : N-[2-(7-Iodo-1,4-benzodioxin-2-yl)éthyl]-N'-propylurée**

*Produit de départ : Préparation 152*

5      **Préparation 179 : N-[2-(6-Iodo-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 153*

**Préparation 180 : N-[(9-Iodo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)méthyl]-2-cyclopropyl  
acétamide**

*Produit de départ : Préparation 154*

10      **Préparation 181 : N-(4-Iodo-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)-N'-cyclopropylthiourée**

*Produit de départ : Préparation 155*

**Préparation 182 : N-(6-Iodo-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[cd]indol-4-yl)acétamide**

*Produit de départ : Préparation 156*

15      **Préparation 183 : N-Cyclobutyl-6-iodo-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-  
carboxamide**

*Produit de départ : Préparation 157*

**Préparation 184 : N-[2-(7-Iodo-3-naphtyl-1-naphtyl)éthyl]heptanamide**

*Produit de départ : Préparation 158*

20      **Préparation 185 : N-{2-[7-Iodo-3-(3-phényl-propényl)-1-naphtyl]éthyl}-2-cyclohexyl  
acétamide**

*Produit de départ : Préparation 159*

Dans les préparations 186 à 197, on procède comme dans la Préparation 134, à partir du substrat approprié.

**Préparation 186 : N-[2-(7-Bromo-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide**

*Produit de départ : Préparation 8*

**Préparation 187 : N-[2-(7-Bromo-8-hexyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide**

*Produit de départ : Préparation 15*

5 **Préparation 188 : N-Cyclohexyl-4-(7-bromo-1-naphtyl)butanamide**

*Produit de départ : Préparation 21*

**Préparation 189 : N-[3-(7-Bromo-1-naphtyl)propyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 33*

**Préparation 190 : N-[2-(2-Bromo-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide**

10 *Produit de départ : Préparation 39*

**Préparation 191 : N-{2-[7-Bromo-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

*Produit de départ : Préparation 50*

**Préparation 192 : N-Méthyl-3-(5-bromobenzo[b]furan-3-yl)butanamide**

*Produit de départ : Préparation 54*

15 **Préparation 193 : N-[2-(5-Bromothiéno[3,2-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 60*

**Préparation 194 : N-[2-(5-Bromo-1H-3-indolyl)éthyl]benzamide**

*Produit de départ : Préparation 66*

**Préparation 195 : N-[2-(2-Benzyl-5-bromobenzo[b]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane  
carboxamide**

20

*Produit de départ : Préparation 77*

**Préparation 196 : N-[(6-Bromo-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide**

*Produit de départ : Préparation 91*

---

**Préparation 197 : N-(4,9-Dibromo-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)acétamide**

*Produit de départ : Préparation 111*

Dans les préparations 198 à 209, on procède comme dans la Préparation 160, à partir du substrat approprié.

**Préparation 198 : N-[2-(7-Iodo-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide**

*Produit de départ : Préparation 186*

**Préparation 199 : N-[2-(7-Iodo-8-hexyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide**

*Produit de départ : Préparation 187*

**Préparation 200 : N-Cyclohexyl-4-(7-Iodo-1-naphtyl)butanamide**

*Produit de départ : Préparation 188*

**Préparation 201 : N-[3-(7-Iodo-1-naphtyl)propyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 189*

**Préparation 202 : N-[2-(2-Iodo-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide**

*Produit de départ : Préparation 190*

**Préparation 203 : N-{2-[7-Iodo-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

*Produit de départ : Préparation 191*

**Préparation 204 : N-Méthyl-4-(5-iodobenzo[b]furan-3-yl)butanamide**

*Produit de départ : Préparation 192*

**Préparation 205 : N-[2-(5-Iod thiéno[3,2-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 193*

**Préparation 206 : N-[2-(5-Iodo-1H-3-indolyl)éthyl]benzamide**

*Produit de départ : Préparation 194*

---

**Préparation 207 : N-[2-(2-Benzyl-5-iodobenzo[b]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane  
carboxamide**

5 *Produit de départ : Préparation 195*

**Préparation 208 : N-[(6-Iodo-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide**

*Produit de départ : Préparation 196*

**Préparation 209 : N-[4,9-Diiodo-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 197*

10 Dans les Préparations 210 à 223, on procède comme dans la Préparation 2.

**Préparation 210 : N-[2-(5-Hydroxy-2-phénylbenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide**

**Préparation 211 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide**

**Préparation 212 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]acrylamide**

**Préparation 213 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

15 **Préparation 214 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane  
carboxamide**

**Préparation 215 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]butanamide**

**Préparation 216 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]-N'-méthylurée**

**Préparation 217 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide**



**Préparation 218 : N-[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2-(3,4-dichlor phényl)acétamide**

---

**Préparation 219 : N-[2-(7-Hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide**

**Préparation 220 : N-(8-Hydroxy-5-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalényl)acétamide**

**Préparation 221 : N2,5-Diméthyl-8-hydroxy-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxamide**

5 **Préparation 222 : N[2-(5-Hydroxybenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-3-buténamide**

**Préparation 223 : N-[2-(6-Hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-1-indényl)éthyl]acétamide**

Les Préparations 224 à 246 sont obtenues de façon analogue aux Préparations 126, 134 ou 160.

**Préparation 224 : N-[2-(5-Chloro-2-phénylbenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide**

**Préparation 225 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide**

10 **Préparation 226 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acrylamide**

**Préparation 227 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

**Préparation 228 : N-[2-(5-Chlorobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide**

**Préparation 229 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]acétamide**

**Préparation 230 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide**

15 **Préparation 231 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]butanamide**

**Préparation 232 : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thi phen-3-yl)éthyl]-N'-méthylurée**

**Préparation 233** : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

**Préparation 234** : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-2-(3,4-dichlorophényl)  
acétamide

**Préparation 235** : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]thiophen-3-yl)éthyl]-3-buténamide

5 **Préparation 236** : N-[2-(7-Bromo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

**Préparation 237** : N-(8-Bromo-5-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalényl)acétamide

**Préparation 238** : N2,5-Diméthyl-8-bromo-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalèncarboxamide

**Préparation 239** : N-[2-(7-Fluoro-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

**Préparation 240** : N-[2-(6-Bromo-2,3-dihydro-1*H*-1-indényl)éthyl]acétamide

10 **Préparation 241** : N-[2-(6-Iodo-2,3-dihydro-1*H*-1-indényl)éthyl]acétamide

**Préparation 242** : N-[2-(7-Bromo-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

**Préparation 243** : N-[2-(7-Iodo-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

**Préparation 244** : N-[2-(7-Iodo-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

**Préparation 245** : N-[2-(5-Bromobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide

15 **Préparation 246** : N-[2-(5-Iodobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide

**EXEMPLE 1** : N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

A 0°C et sous forte agitation, le carbonate de potassium (1,98 mmol) et le chlorure d'acétyle (1,82 mmol) sont ajoutés à une solution du produit obtenu dans la Préparation 1 (1,65 mmol)

dans un mélange de dichlorométhane et d'eau (2/1 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes puis les deux phases sont séparées. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) puis recristallisé dans un mélange de cyclohexane et de toluène pour conduire à l'acétamide du titre sous la forme d'un solide blanc.

**F = 104-106°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N
% calculé	69,49	6,60	5,40
% trouvé	69,78	6,44	5,36

**EXEMPLE 2 :** N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}butanamide

En procédant comme dans l'Exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure de butanoyle, on obtient le produit du titre.

**F = 55-57°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N
% calculé	71,04	7,36	4,87
% trouvé	70,87	7,52	5,15

**EXEMPLE 3 :** N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

En procédant comme dans l'Exemple 1, mais en remplaçant le chlorure d'acétyl par le chlorure de l'acide cyclopropanecarboxylique, on obtient le produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

**F = 96-98°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N
% calculé	71,54	6,71	4,91
% trouvé	71,34	6,56	4,95

**EXEMPLE 4 :** N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide

A 0°C, la pyridine (2,21 mmol) et l'anhydride trifluoroacétique (1,61 mmol) sont ajoutés successivement à une solution du produit obtenu dans la Préparation 1 (1,47 mmol) dans 5 ml de dichlorométhane. L'agitation est maintenue 16 heures à température ambiante puis le mélange est lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium et évaporé. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 50/50) puis recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'eau pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

**F = 94-96°C**

*Microanalyse élémentaire :*

	C	H	N
% calculé	57,50	4,50	4,47
% trouvé	57,11	4,49	4,49

**EXEMPLE 5 :** N-Méthyl-N'-{2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}urée

A température ambiante l'isocyanate de méthyle (2,20 mmol) est ajouté à une solution du produit obtenu dans la Préparation 1 (1,84 mmol) dans 8 ml de pyridine. L'agitation est maintenue 16 heures à température ambiante puis le mélange réactionnel est hydrolysé puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution d'acide chlorhydrique 3N puis à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant acétone/toluène/cyclohexane 40/40/20) puis recristallisé dans le toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

**F = 156-158°C**

*Microanalyse élémentaire :*

	C	H	N
% calculé	65,66	6,61	10,21
% trouvé	65,61	6,49	9,92

**EXEMPLE 6 :** N-{2-[3-Benzoyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

A 0°C, le chlorure de benzoyle (4,44 mmol) est ajouté goutte à goutte à une suspension du trichlorure d'aluminium (7,40 mmol) dans 15 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 30 minutes puis le composé obtenu dans l'Exemple 1 en solution dans 10 ml de dichlorométhane est additionnée goutte à goutte et l'agitation est maintenue 16 heures. Après hydrolyse, les deux phases sont séparées, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) et recristallisé dans un mélange de cyclohexane et de toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

**F = 126-128°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N
% calculé	72,70	5,82	3,85
% trouvé	72,66	5,95	3,84

**EXEMPLE 7 :** N-{2-[3-Benzyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

Une solution du produit obtenu dans l'Exemple 6 (2,06 mmol) dans l'acide trifluoroacétique (20,6 mmol) est amenée à 0°C puis l'hydru de triéthylsilane (6,18 mmol) est ajouté goutte à goutte. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant une semaine puis un quatrième équivalent d'hydru de triéthylsilane est ajouté. Le mélange réactionnel est agité pendant 24 heures supplémentaires, puis hydrolysé et extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : acétone/toluène/cyclohexane 30/50/20) puis recristallisé deux fois dans le toluène pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

**F = 126-128°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N
% calculé	75,61	6,63	4,01
% trouvé	75,72	6,70	4,04

**EXEMPLE 8 :** N-{2-[7-(Ethylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

On place sous atmosphère d'azote et sous agitation dans un bicol le produit obtenu dans la Préparation 2 (0,01 mmol) dilué dans l'acide trifluorométhane sulfonique (0,03 mmol). L'éthanethiol (0,015 mmol) est ajouté et le mélange est porté à 65°C à l'aide d'un bain d'huile pendant 2 heures. Après avoir refroidi le milieu réactionnel, on le verse dans un mélange

5 eau/glace. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont lavées successivement à l'eau, avec une solution de soude à 10 % puis encore à l'eau. Après séchage, sur sulfate de magnésium et concentration sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/acétate d'éthyle 50/50) pour donner le produit du titre pur.

10 **F = 65-66°C**

**Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N
% calculé	70,29	7,00	5,12
% trouvé	70,21	7,04	5,10

**EXEMPLE 9 :** N-{2-[7-(Propylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

En procédant comme dans l'Exemple 8 mais en remplaçant l'éthanethiol par le propanethiol, on obtient le produit du titre sous la forme d'une huile.

15 **Microanalyse élémentaire :**

	C	H	N
% calculé	71,04	7,36	4,87
% trouvé	71,26	7,49	4,75

**EXEMPLE 10 :** N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]benzamide

A une solution d'hydroxyde de potassium (10 mmol) dissoute dans 15 ml d'eau et 16 ml de tétrahydrofurane, on additionne le produit obtenu dans la Préparation 5 (9 mmol) en maintenant l'agitation. La solution est refroidie à l'aide d'un bain de glace et de sel et on ajoute goutte à

20 goutte le chlorure diméthylthiocarbamoyl (9 mmol) en solution dans le tétrahydrofurane (15 ml) sans agitation. Après une demi-heure d'agitation en maintenant le froid, le milieu réactionnel est extrait au chloroforme. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de

magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est repris dans le diphényléther (10 ml) et porté au reflux pendant une heure sous atmosphère d'azote. Le diphényléther est évaporé sous pression réduite jusqu'à obtention d'une solution d'environ 2 ml. Les 2 ml de distillat encore chauds sont versés avec précaution dans 50 ml d'hexane pour donner après refroidissement un solide isolé par filtration.

Le solide ainsi collecté est additionné à une solution d'hydroxyde de potassium (380 mg) dissout dans un mélange eau/méthanol (1 ml/10 ml). La solution est portée au reflux pendant 12 heures puis refroidie et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris avec 20 ml de chloroforme et extrait 3 fois à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Les Exemples 11 à 36 sont obtenus en procédant comme dans l'Exemple 10 à partir du composé hydroxylé approprié.

**EXEMPLE 11 : N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]heptanamide**

*Produit de départ : Préparation 10*

**EXEMPLE 12 : N-[2-(8-Allyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée**

*Produit de départ : Préparation 16*

**EXEMPLE 13 : N-Cyclohexyl-4-(7-mercapto-1-naphtyl)butanamide**

*Produit de départ : Préparation 21*

**EXEMPLE 14 : N-Méthyl-N'-propyl-N-[2-(7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]urée**

*Produit de départ : Préparation 25*

**EXEMPLE 15 : N-Di-(4-Chlorophényl)méthyl-N'-[2-(7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]urée**

*Produit de départ : Préparation 27*

**EXEMPLE 16 : N-[3-(7-Mercapto-1-naphtyl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide**

*Produit de départ : Préparation 34*

**EXEMPLE 17 :** N-[2-(2-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]-2,2,2-trifluoroacétamide

*Produit de départ : Préparation 36*

**EXEMPLE 18 :** N-[2-(3-Benzoyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

*Produit de départ : Préparation 42*

5 **EXEMPLE 19 :** N-[2-(3-Benzyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide

*Produit de départ : Préparation 48*

**EXEMPLE 20 :** N-[2-(5-Mercaptobenzo[b]furan-3-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 56*

10 **EXEMPLE 21 :** N-[2-(4-Allyl-5-mercaptobenzo[b]thiophen-3-yl)éthyl]benzamide

*Produit de départ : Préparation 61*

**EXEMPLE 22 :** N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-1-méthyl-5-mercapto-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Préparation 69*

15 **EXEMPLE 23 :** N-[2-(2-Phényl-5-mercapto-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)éthyl]-3-buténamide

*Produit de départ : Préparation 73*

**EXEMPLE 24 :** N-[2-(2-benzyl-5-mercaptobenzo[b]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

*Produit de départ : Préparation 77*

20 **EXEMPLE 25 :** N-[(6-Mercapto-3,4-dihydro-2H-4-chroményl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 82*

**EXEMPLE 26 :** N-Méthyl-3-(6-mercapto-2H-3-chroményl)propanamide

*Produit de départ : Préparation 89*



**EXEMPLE 27 :** N-[2-(6-Mercapto-3,4-dihydro-2H-4-thiochroményl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 92*

---

**EXEMPLE 28 :** N-[(3-Benzyl-7-mercapto-1,4-benzodioxin-2-yl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 94*

5 **EXEMPLE 29 :** N-[2-(6-Mercapto-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 99*

**EXEMPLE 30 :** N-[2-(5-Mercaptobenzo[d]isoxazol-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane  
carboxamide

*Produit de départ : Préparation 101*

10 **EXEMPLE 31 :** N-Méthyl-9-mercaptobenzo-3H-benzo[f]chromène-2-carboxamide

*Produit de départ : Préparation 106*

**EXEMPLE 32 :** N-Cyclohexyl-N'-(4-mercapto-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)urée

*Produit de départ : Préparation 110*

15 **EXEMPLE 33 :** N-[2-(4-Mercapto-2,3-dihydro-1H-1-phénalényl)éthyl]-1-cyclopropane  
carboxamide

*Produit de départ : Préparation 113*

**EXEMPLE 34 :** N-{{2-(2-Furylméthyl)-5-mercaptobenzo[b]thiophen-3-yl)méthyl}  
acétamide

*Produit de départ : Préparation 119*

20 **EXEMPLE 35 :** N-{{2-(3-Phényl-2-propényl)-5-mercaptobenzo[b]thiophen-3-yl)méthyl}-  
1-cyclobutanecarboxamide

*Produit de départ : Préparation 121*

**EXEMPLE 36 :** N-[[7-Mercapto-3-(2-thiényl)-1-naphtyl]méthyl]butanamide

*Produit de départ : Préparation 125*

Dans les Exemples 37 à 170, on procède comme dans l'Exemple 8, en remplaçant l'éthanethiol par le thiol approprié et le N-[2-(7-hydroxy-1-naphtyl)éthyl]acétamide par le composé hydroxylé approprié.

(Remarque : Lorsque le thiol utilisé est instable, il est préparé extemporanément et stocké sous argon).

**EXEMPLE 37 :** N-(2-[7-(Allylthio)-1-naphtyl]éthyl)-2-phénylacétamide

*Produits de départ : Préparation 3 et 2-propène-1-thiol*

**EXEMPLE 38 :** N-{2-[7-(Cyclohexylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-thiophénecarboxamide

*Produits de départ : Préparation 7 et cyclohexanethiol*

**EXEMPLE 39 :** N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

*Produits de départ : Préparation 10 et benzylthiol*

**EXEMPLE 40 :** N-{2-[7-(2-Propynylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-bromoacétamide

*Produits de départ : Préparation 8 et 2-propyne-1-thiol*

**EXEMPLE 41 :** N-{2-[7-((4-Méthylphényl)thio)-1-naphtyl]éthyl}-3-(trifluorométhyl)benzamide

*Produits de départ : Préparation 6 et 4-méthylphénylthiol*

**EXEMPLE 42 :** 2-[[8-(2-[[2-(2-Oxotétrahydro-1H-1-pyrrolyl)acétyl]amino)éthyl]-2-naphtyl]thio]benzoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 4 et 2-mercaptobenzoate de méthyle*

**EXEMPLE 43 :** N-{2-[7-((Cyclopropylméthyl)thio)-1-naphtyl]éthyl}-4-chlorobutanamide

*Produits de départ : Préparation 9 et cyclopropylméthanethiol*

**EXEMPLE 44 :** N-{2-[8-Allyl-7-(isopropylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 11 et isopropanethiol*

**EXEMPLE 45 :** N-{2-[8-Allyl-7-(2-pyridylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

*Produits de départ : Préparation 12 et 2-pyridinethiol*

5 **EXEMPLE 46 :** 4-[[8-(2-(Acétylamino)éthyl)-1-propényl-2-naphtyl]thio]butanoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 13 et 4-mercaptobutanoate de méthyle*

**EXEMPLE 47 :** N-{2-[7-(2-Butynylthio)-8-(2-propynyl)-1-naphtyl]éthyl}-2-acétamide

*Produits de départ : Préparation 14 et 2-propynyl-1-thiol*

10 **EXEMPLE 48 :** N-{2-[8-Hexyl-7-(hexylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

*Produits de départ : Préparation 15 et hexanethiol*

**EXEMPLE 49 :** N-{2-[8-Allyl-7-(benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N'-cyclobutylthiourée

*Produits de départ : Préparation 16 et benzylthiol*

15 **EXEMPLE 50 :** N-{2-[8-Hexyl-7-(cyclohexylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

*Produits de départ : Préparation 15 et cyclohexanethiol*

**EXEMPLE 51 :** N-Méthyl-2-[7-(cyclopentylthio)-1-naphtyl]acétamide

*Produits de départ : Préparation 17 et cyclopentanethiol*

**EXEMPLE 52 :** N-Cyclobutyl-3-[7-(2-propynylthio)-1-naphtyl]propanamide

*Produits de départ : Préparation 18 et 2-propynyl-1-thiol*

20 **EXEMPLE 53 :** N-Propyl-4-[7-(benzylthio)-1-naphtyl]butanamide

*Produits de départ : Préparation 19 et benzylthiol*

**EXEMPLE 54 :** N-Cycl propylm' thyl-2-[7-(1H-5-imidazolylthi )-1-naphtyl]acétamid

*Produits de départ : Préparation 20 et 1H-5-imidazolylthiol*

**EXEMPLE 55 :** N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylthio)-1-naphtyl]butanamide

*Produits de départ : Préparation 21 et benzènethiol*

---

5 **EXEMPLE 56 :** N-Allyl-3-[7-(néopentylthio)-1-naphtyl]propanamide

*Produits de départ : Préparation 22 et néopentylthiol*

**EXEMPLE 57 :** N-Cyclobutyl-N'-{2-[7-(2-propynylthio)-1-naphtyl]éthyl}urée

*Produits de départ : Préparation 23 et 2-propynyl-1-thiol*

**EXEMPLE 58 :** N-Isopropyl-N'-{2-[7-((4-(trifluorométhyl)benzyl)thio)-1-naphtyl]éthyl}  
10 urée

*Produits de départ : Préparation 24 et 4-trifluorométhylbenzylthiol*

**EXEMPLE 59 :** N-{2-[7-(Tert-butylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N-méthyl-N'-propylurée

*Produits de départ : Préparation 25 et tert-butylthiol*

**EXEMPLE 60 :** 2-{[8-(2-[[[(butylamino)carbothioyl]amino]éthyl)-2-naphtyl]thio]benzoate  
15 de méthyle

*Produits de départ : Préparation 26 et 2-mercaptobenzoate de méthyle*

**EXEMPLE 61 :** N-Di-(4-chlorophényl)méthyl-N'-{2-[7-(2-pyridylthio)-1-naphtyl]éthyl}  
urée

*Produits de départ : Préparation 27 et 2-pyridinethiol*

20 **EXEMPLE 62 :** N-{2-[7-(Cyclopentylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N-méthyl-N'-propylurée

*Produits de départ : Préparation 25 et cyclopentanethiol*

**EXEMPLE 63 :** 4-{[8-(2-Méthoxy-1-[[[(2-morpholinoacétyl)amino]méthyl]-2-oxoéthyl)-2-naphtyl]thio]butanoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 28 et 4-mercaptobutanoate de méthyle*

**EXEMPLE 64 :** 3-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-2-[7-(2-propynylthio)-1-naphtyl]  
propanoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 29 et 2-propynethiol*

**EXEMPLE 65 :** 2-[7-(Phénylthio)-1-naphtyl]-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]propanoate  
de méthyle

*Produits de départ : Préparation 30 et benzènethiol*

**EXEMPLE 66 :** 2-[[7-(Cyclopropylméthyl)thio]-1-naphtyl]-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)  
amino]propanoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 30 et cyclopropylméthylthiol*

**EXEMPLE 67 :** O-{2[7-(2-Propynylthio)-1-naphtyl]méthyl}-N-acétyl-hydroxylamine

*Produits de départ : Préparation 31 et 2-propynethiol*

**EXEMPLE 68 :** O-{[7-(Phénylthio)-1-naphtyl]méthyl}-N-(2-buténoyle)hydroxylamine

*Produits de départ : Préparation 32 et benzènethiol*

**EXEMPLE 69 :** O-{[7-(Cyclohexylméthylthio)-1-naphtyl]méthyl}-N-acétylhydroxylamine

*Produits de départ : Préparation 31 et cyclohexylméthanethiol*

**EXEMPLE 70 :** N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1-naphtyl]propyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 33 et 1-propénethiol*

**EXEMPLE 71 :** N-{3-[7-(Butylthio)-1-naphtyl]propyl}-1-cyclohexanecarboxamide

*Produits de départ : Préparation 34 et butanethiol*

**EXEMPLE 72 :** N-{3-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]propyl}-N'-propylthiourée

*Produits de départ : Préparation 35 et benzylthiol*

**EXEMPLE 73 :** N-{3-[7-([1-Isopropyl-2-propynyl]thio)-1-naphtyl]propyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 33 et 1-isopropyl-2-propynylthiol*

**EXEMPLE 74 : N-{2-[2(Phénylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide**

### Produits de départ : Préparation 36 et benzénethiol

**EXEMPLE 75 : N-{2-[2-(2-Pyridylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-buténamide**

**Produits de départ : Préparation 37 et 2-pyridinethiol**

**EXAMPLE 76 :** N-{2-[2-(2-Cyclohexenylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclohexane  
carboxamide

**Produits de départ : Préparation 38 et 2-cyclohexenylthiol**

**EXEMPLE 77 : N-{1-Méthyl-2-[2-(propylthio)-1-naphtyl]éthyl}propanamide**

### Produits de départ : Préparation 39 et propanethiol

10 **EXEMPLE 78 : N-{2-[7-(Allylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

### Produits de départ : Préparation 40 et 2-propènethiol

**EXEMPLE 79 : N-{2-[7-(Benzylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide**

### Produits de départ : Préparation 40 et benzylthiol

**EXEMPLE 80 :** 2-[[8-(2-[Acétylamino]éthyl)-6-benzoyl-2-naphtyl]thio]benzoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 41 et 2-mercaptobenzoate de méthyle*

**EXEMPLE 81 : N-{2-[3-Benzoyl-7-(2-propynylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée**

### Produits de départ : Préparation 42 et 2-propynylthiol

**EXAMPLE 82 :** N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-(isopropylthio)-1-naphthyl]éthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

**Produits de départ : Préparation 43 et isopropanethiol**

**EXEMPLE 83 :** N-{2-[7-(Cyclopentylthio)-3-(cyclopropylcarbonyl)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

**Produits de départ : Préparation 44 et cyclopentanethiol**

**EXEMPLE 84 :** N-{2-[3,7-Di-(1-propénylthio)-1-naphtyl]éthyl}propanamide

*Produits de départ : Préparation 45 et 1-propènethiol*

*Remarque : On procède comme dans les exemples précédents mais on utilise deux fois plus d'équivalents du thiol.*

5 **EXEMPLE 85 :** 4-{[6-(Acétyloxy)-8-(2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl)-2-naphtyl]thio}butanoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 46 et 4-mercaptoputanoate de méthyle*

**EXEMPLE 86 :** N-{2-[(3-Benzyl-7-[(2,5-dihydro-1H-4-imidazolylthio]éthyl)-1-naphtyl]éthyl}pentanamide

10 *Produits de départ : Préparation 47 et 2,5-dihydro-1H-4-imidazolethiol*

**EXEMPLE 87 :** N-{2-[3-Benzyl-7-(benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}-N'-cyclohexylurée

*Produits de départ : Préparation 48 et benzylthiol*

**EXEMPLE 88 :** N-Cyclohexyl-N'-(2-[3-éthyl-7-(isobutylthio)-1-naphtyl]éthyl)urée

*Produits de départ : Préparation 49 et isobutanethiol*

15 **EXEMPLE 89 :** N-{2[3-(Cyclopropylméthyl)-7-(hexylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 50 et hexanethiol*

**EXEMPLE 90 :** N-{[5-(Phénylthio)benzofuran-3-yl]méthyloxy}-N'-propylthiourée

*Produits de départ : Préparation 51 et benzènethiol*

**EXEMPLE 91 :** N-{3-[5-([1-Méthyl-2-propynyl]thio)benzo[b]furan-3-yl]propyl}acétamide

20

*Produits de départ : Préparation 52 et 1-méthyl-2-propynethiol*

**EXEMPLE 92 :** N-[2-(2-Méthyl-5-{[4-(trifluorométhyl)benzyl]thio}benzo[b]furan-3-yl)éthyl]heptanamide

*Produits de départ : Préparation 53 et 4-trifluorométhylbenzènethiol*

**EXEMPLE 93 :** N-Méthyl-4-[5-(cyclohexylthi)benzo[b]furan-3-yl]butanamide

*Produits de départ : Préparation 54 et cyclohexanethiol*

**EXEMPLE 94 :** N-{2-(4-Allyl-[5-[(3-phényl-2-propényl)thio]benzo[b]furan-3-yl]éthyl}benzamide

5 *Produits de départ : Préparation 55 et 3-phényl-2-propanethiol*

**EXEMPLE 95 :** N-{2-[5-(2-Pyridylthio)benzo[b]furan-3-yl]éthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 56 et 2-pyridinethiol*

**EXEMPLE 96 :** O-[[5-[(1-(Tert-butyl)-2-propynyl)thio]benzothiophen-3-yl]méthyl]-N-thiopropionylhydroxylamine

10 *Produits de départ : Préparation 57 et 1-tert-butyl-2-propynethiol*

**EXEMPLE 97 :** N-{3-[5-(Benzylthio)benzo[b]thiophen-3-yl]propyl}-1-cyclopropane carboxamide

*Produits de départ : Préparation 58 et benzylthiol*

**EXEMPLE 98 :** N-[[2-Benzyl-5-(3-buténylthio)benzo[b]thiophen-3-yl]méthyl]acétamide

15 *Produits de départ : Préparation 59 et 3-buténethiol*

**EXEMPLE 99 :** 2{[3-(Acétylamino)méthyl]thiéno[3,2-b]pyridin-5-yl]thio}benzoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 60 et 2-mercaptopbenzoate de méthyle*

**EXEMPLE 100 :** N-{2-[4-Allyl-5-(allylthio)benzo[b]thiophen-3-yl]éthyl}benzamide

20 *Produits de départ : Préparation 61 et 2-propène-1-thiol*

**EXEMPLE 101 :** N-{2-[5-({3-Phényl-2-propényl}thio)-1H-4-indolyl]éthyl}-1-cyclopropane carb xamide

*Produits de départ : Préparation 62 et 3-phényl-2-propènethiol*



**EXEMPLE 102 : N-Méthyl-4-[5-(2-propynylthio)-1H-3-indolyl]butanamide**

*Produits de départ : Préparation 63 et 2-propynethiol*

**EXEMPLE 103 : N-{2-[5-(2-Pyridylthio)-1H-3-indolyl]éthyl}-2-morpholinoacétamide**

*Produits de départ : Préparation 64 et 2-pyridinethiol*

5 **EXEMPLE 104 : N-Benzyl-N'-(2-[5-(tert-butylthio)-1H-3-indolyl]éthyl)urée**

*Produits de départ : Préparation 65 et tert-butylthiol*

**EXEMPLE 105 : N-(2-[5-([Cyclopentylméthyl]thio)-1H-3-indolyl]éthyl)benzamide**

*Produits de départ : Préparation 66 et cyclopentylméthanethiol*

10 **EXEMPLE 106 : N-{2-[1-Méthyl-2-Phényl-5-(propylthio)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide**

*Produits de départ : Préparation 67 et propanethiol*

**EXEMPLE 107 : N-{2-[2-(2-Méthoxyphényl)-1-méthyl-5-(2-propynylthio)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide**

*Produits de départ : Préparation 68 et 2-propynethiol*

15 **EXEMPLE 108 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-1-méthyl-5-{[4-(trifluorométhyl)benzyl]thio}-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide**

*Produits de départ : Préparation 69 et 4-trifluorométhylbenzylthiol*

**EXEMPLE 109 : N-[2-(2-Benzyl-1-méthyl-5-[(3-phényl-2-propényl)thio]-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide**

20 *Produits de départ : Préparation 70 et 3-phényl-2-propènethiol*

**EXEMPLE 110 : N-{2-[5-(2-Pyridylthio)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide**

*Produits de départ : Préparation 71 et 2-pyridinethiol*

**EXEMPLE 111** : N-{2-[5-(1-Propénylthio)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide

*Produits de départ : Préparation 72 et 1-propènethiol*

---

**EXEMPLE 112** : N-{2-[5-([1-Cyclohexyl-2-propynyl]thio)-2-phényl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 73 et 1-cyclohexyl-2-propynethiol*

**EXEMPLE 113** : N-{2-[5-(2-Cyclohexénylthio)-2-phényl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 73 et 2-cyclohexènethiol*

**EXEMPLE 114** : 2-{{3-[2-[(Cyclobutylcarbonyl)amino]éthyl]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-5-yl]thio}benzoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 75 et 2-mercaptobenzoate de méthyle*

**EXEMPLE 115** : N-{2-[5-(Benzylthio)-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}-N'-butylthiourée

*Produits de départ : Préparation 76 et benzylthiol*

**EXEMPLE 116** : N-{2-[5-(Allylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropane carboxamide

*Produits de départ : Préparation 77 et 2-propènethiol*

**EXEMPLE 117** : N-{2-[5-(*Tert*-butylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

*Produits de départ : Préparation 77 et *tert*-butylthiol*

**EXEMPLE 118** : N-{2-[6-(2-Cyclohexénylthio)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl]éthyl}-1-cycl propanecarboxamide

*Produits de départ : Préparation 78 et 2-cyclohexènethiol*

**EXEMPLE 119** : N-{2-[5-(3-Butynylthio)-2-benzylbenzo[b]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

*Produits de départ : Préparation 77 et 3-butynylthiol*

**EXEMPLE 120** : N-{2-[5-(Propylthio)-2-phénylbenzo[b]thiophène-3-yl]éthyl}acétamide

5 *Produits de départ : Préparation 210 et propylthiol*

**EXEMPLE 121** : N-{{6-([1-Méthyl-1H-2-imidazolyl]thio)-3,4-dihydro-2H-3-yl-chroményl}méthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 79 et 1-méthyl-1H-2-imidazolylthiol*

**EXEMPLE 122** : N-{{6-(Allylthio)-3,4-dihydro-2H-3-chroményl}méthyl}-1-cyclopropane carboxamide

10

*Produits de départ : Préparation 80 et 2-propènethiol*

**EXEMPLE 123** : N-{2-[5-(2-Cyclohexenylthio)benzo[b]thiophène-3-yl]éthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 211 et 2-cyclohexènethiol*

**EXEMPLE 124** : N-{{6-(Benzylthio)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl}méthyl}acétamide

15

*Produits de départ : Préparation 82 et benzylthiol*

**EXEMPLE 125** : 2-{{4-([Butyrylamino]méthyl)-3,4-dihydro-2H-6-chroményl}thio} benzoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 83 et 2-mercaptopbenzoate de méthyle*

**EXEMPLE 126** : N-{2-[6-((4-Trifluorométhyl)benzyl)thio)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl]éthyl}-3-buténamide

20

*Produits de départ : Préparation 84 et 4-trifluorométhylbenzylthiol*

**EXEMPLE 127** : N-{2-[6-(2-Propynylthio)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl]éthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 85 et 2-propynethiol*

**EXEMPLE 128** : N-{2-[6-([Cyclopropylméthyl]thi)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl]éthyl}-2-phénylacétamide

*Produits de départ : Préparation 86 et cyclopropylméthanethiol*

---

**EXEMPLE 129** : N-{[6-(Cyclobutylthio)-2H-3-chroményl]méthyl}acétamide

5 *Produits de départ : Préparation 87 et 2-cyclobutanethiol*

**EXEMPLE 130** : N-{[6-(Allylthio)-2H-3-chroményl]méthyl}butanamide

*Produits de départ : Préparation 88 et 2-propènethiol*

**EXEMPLE 131** : N-Méthyl-3-{6-[(1-isopropyl-2-propynyl)thio]-2H-3-chroményl}propanamide

10 *Produits de départ : Préparation 89 et 1-isopropyl-2-propynethiol*

**EXEMPLE 132** : N-{[6-(Benzylthio)-2-phényl-2H-3-chroményl]méthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 90 et benzylthiol*

**EXEMPLE 133** : N-{[2-Phényl-6-(2-pyridylthio)-2H-3-chroményl]méthyl}butanamide

*Produits de départ : Préparation 91 et 2-pyridinethiol*

15 **EXEMPLE 134** : 2-{[4-(2-(Acétylamino)éthyl)-3,4-dihydro-2H-6-thiochroményl]thio}benzoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 92 et 2-mercapto benzoate de méthyle*

**EXEMPLE 135** : N-{[3-Phényl-7-[(3-phényl-2-propényl)thio]-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyl}acétamide

20 *Produits de départ : Préparation 93 et 3-phényl-2-propènethiol*

**EXEMPLE 136** : N-{[3-Benzyl-7-(2-propénylthio)-1,4-benzodioxin-2-yl]méthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 94 et 2-propènethiol*

**EXEMPLE 137** : N-[[7-(2-Cyclohexénylthio)-1,4-benz dioxin-2-yl]méthyl]-1-cyclopropanecarboxamide

*Produits de départ : Préparation 95 et 2-cyclohexénethiol*

**EXEMPLE 138** : N-{2-[5-(Isopentylthio)benzo[b]thiophèn-3-yl]éthyl}acrylamide

*Produits de départ : Préparation 212 et isopentanethiol*

**EXEMPLE 139** : N-{2-[7-(2-Propynylthio)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]éthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 97 et 2-propynethiol*

**EXEMPLE 140** : 4-{[3-(2-Anilino-2-oxoéthyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]thio}butanoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 98 et 4-mercaptobutanoate de méthyle*

**EXEMPLE 141** : N-{2-[7-(2-Pyridylthio)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl]éthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 97 et 2-pyridinethiol*

**EXEMPLE 142** : N-[[6-(Cyclopentylthio)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]méthyl]acétamide

*Produits de départ : Préparation 99 et cyclopentanethiol*

**EXEMPLE 143** : N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]propyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 100 et 1-propénethiol*

**EXEMPLE 144** : N-[8-(Ethylthio)-5-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-2-naphtalényl]acétamide

*Produits de départ : Préparation 220 et éthanethiol*

**EXEMPLE 145** : N-{2-[5-(Cycl butylthio)-benzo[d]isoxazol-3-yl]éthyl}-1-cyclopropane carboxamide

*Produits de départ : Préparation 101 et cyclobutanethiol*

**EXEMPLE 146** : N-{2-[7-((4-Méthylphényl)thio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalénylethyl]}  
acétamide

*Produits de départ : Préparation 219 et 4-méthyl-benzénethiol*

**EXEMPLE 147** : N-[9-(Allylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl]  
acétamide

*Produits de départ : Préparation 102 et 2-propénethiol*

**EXEMPLE 148** : N-[9-(Isobutylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl]-2-  
cyclopropylacétamide

*Produits de départ : Préparation 103 et isobutanethiol*

**EXEMPLE 149** : N-[9-(Phénylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromèn-1-yl]  
butanamide

*Produits de départ : Préparation 104 et benzénethiol*

**EXEMPLE 150** : N-{[9-(Benzylthio)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromèn-1-yl]  
méthyle}acétamide

*Produits de départ : Préparation 105 et benzylthiol*

**EXEMPLE 151** : 2-{[2-([Méthylamino]carbonyl)-6,10b-dihydro-3H-benzo[f]chromèn-9-yl]  
thio}benzoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 106 et 2-mercaptobenzoate de méthyle*

**EXEMPLE 152** : N-[4-(Butylthio)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényle]propanamide

*Produits de départ : Préparation 107 et butanethiol*

**EXEMPLE 153** : N-{4-[(1-Méthyl-1H-2-imidazolyle)thio]-2,3-dihydro-1H-2-phénalényle}-2-  
méthylpropanamide

*Produits de départ : Préparation 108 et 1-méthyl-1H-2-imidazolethiol*

**EXEMPLE 154 :** N-Cyclopropyl-N'-[4-(phénylthio)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]thi urée

*Produits de départ : Préparation 109 et benzènethiol*

**EXEMPLE 155 :** N-Cyclohexyl-N'-{4-[(4-[trifluorométhyl]phényl)thio]-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl}urée

*Produits de départ : Préparation 110 et 4-trifluorométhylbenzènethiol*

5 **EXEMPLE 156 :** N-[4,9-Di(tert-butylthio)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]acétamide

*Produits de départ : Préparation 111 et tert-butylthiol*

**EXEMPLE 157 :** N-{[4-(Benzylthio)-2,3-dihydro-1H-1-phénalényl]méthyl}acétamide

*Produits de départ : Préparation 112 et benzylthiol*

10 **EXEMPLE 158 :** 2-{[1-(2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl)-2,3-dihydro-1H-4-phénalényl]thio}benzoate de méthyle

*Produits de départ : Préparation 113 et 2-mercaptobenzoate de méthyle*

**EXEMPLE 159 :** N-Méthyl-N'-{[4,9-di-([3-phényl-2-propényl]thio)-2,3-dihydro-1H-1-phénalényl]méthyl}urée

*Produits de départ : Préparation 114 et 3-phényl-2-propènethiol*

15 **Remarque :** On procède comme dans l'Exemple 84

**EXEMPLE 160 :** N-[6-(Cyclopropylthio)-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[cd]indol-4-yl]acétamide

*Produits de départ : Préparation 115 et cyclopropanethiol*

**EXEMPLE 161 :** N-[6-(2-Cyclohexenylthio)-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-yl]acétamide

20 *Produits de départ : Préparation 116 et 2-cyclohexenethiol*

**EXEMPLE 162 :** N-[6-(Benzylthio)-4,5-dihydro-3H-naphto[1,8-bc]thiophen-4-yl]acétamide

*Produits de départ : Préparation 117 et benzylthiol*

**EXEMPLE 163** : N-Cyclobutyl-6-(2-pyridylthio)-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-carboxamide

*Produits de départ : Préparation 118 et 2-pyridinethiol*

**EXEMPLE 164** : N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-(2-propynylthio)benzo[b]furan-3-yl]méthyl} acétamide

*Produits de départ : Préparation 119 et 2-propynethiol*

**EXEMPLE 165** : N-{[5-([Cyclobutylméthyl]thio)-2(3-pyridylméthyl)benzo-[b]furan-3-yl]méthyl}benzamide

*Produits de départ : Préparation 120 et cyclobutylméthanethiol*

**EXEMPLE 166** : N-{[5-(2-Cyclohexenylthio)-2-(3-phényl-2-propényl)benzo[b]thiophen-3-yl]méthyl}-1-cyclobutanecarboxamide

*Produits de départ : Préparation 121 et 2-cyclohexenethiol*

**EXEMPLE 167** : N-{2-[7-(2-Buténylthio)-3-(2-naphtyl)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

*Produits de départ : Préparation 122 et 2-butènethiol*

**EXEMPLE 168** : 4-[2-(Benzoylamino)éthyl]-6-(tert-butylthio)-2-naphtyl trifluorométhanesulfonate

*Produits de départ : Préparation 123 et tert-butanethiol*

**EXEMPLE 169** : N-{2-[3-(3-Phényl-2-propényl)-7-(2-pyridylthio-1-naphtyl]éthyl}-2-cyclohexylacétamide

*Produits de départ : Préparation 124 et 2-pyridinethiol*

**EXEMPLE 170** : N-{[7-([4-Isopropylphényl]thio)-3-(2-thiényl)-1-naphtyl]méthyl}butanamide

*Produits de départ : Préparation 125 et 4-isopropylphénylthiol*



**EXEMPLE 171 : N-{2-[7-[(Cyclopropylméthyl)sulfinyl]-1-naphtyl]éthyl}-4-chlorobutanamide**

On additionne le produit obtenu dans l'Exemple 43 (10 mmol) à une solution aqueuse 0,5M de périodate de sodium (21 ml, 10,5 mmol) à 0°C. L'agitation à 0-5°C est maintenue pendant la nuit. La solution est filtrée et le filtrat extrait au chloroforme.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au composé du titre.

Dans les Exemples 172 à 184 on procède de la même façon que dans l'Exemple 171 à partir du thioéther approprié.

**EXEMPLE 172 : N-{2-[7-(Cyclohexylsulfinyl)-8-hexyl-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide**  
*Produit de départ : Exemple 50*

**EXEMPLE 173 : N-Cyclopropylméthyl-2-[7-(1H-5-imidazolylsulfinyl)-1-naphtyl]acétamide**  
*Produit de départ : Exemple 54*

**EXEMPLE 174 : N-{1-Méthyl-2-[2-(propylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}propanamide**  
*Produit de départ : Exemple 77*

**EXEMPLE 175 : N-{2-[3-(Cyclopropylcarbonyl)-7-(isopropylsulfinyl)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclobutanecarboxamide**  
*Produit de départ : Exemple 82*

**EXEMPLE 176 : N-{2-[2-Méthyl-5-[4-(trifluorométhyl)benzyl]sulfinyl]benzo[b]furan-3-yl]éthyl}heptamide**  
*Produit de départ : Exemple 92*

**EXEMPLE 177 : N-{3-[5-(Benzylsulfinyl)benzo[b]thiophène-3-yl]propyl}-1-cyclopropane carboxamide**  
*Produit de départ : Exemple 97*

**EXEMPLE 178** : N-{2-[5-([Cyclopentylméthyl]sulfinyl)-1H-3-indolyl]éthyl}benzamide

*Produit de départ : Exemple 105*

**EXEMPLE 179** : N-{2-[5-(2-Pyridylsulfinyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}  
acétamide

5 *Produit de départ : Exemple 110*

**EXEMPLE 180** : N-{2-[2-Benzyl-5-(tert-butylsulfinyl)benzo[b]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

*Produit de départ : Exemple 117*

**EXEMPLE 181** : N-{[6-(Benzylsulfinyl)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl]méthyl}acétamide

10 *Produit de départ : Exemple 124*

**EXEMPLE 182** : N-{2-[5-(Cyclobutylsulfinyl)benzo[d]isoxazol-3-yl]éthyl}-1-cyclopropane  
carboxamide

*Produit de départ : Exemple 145*

**EXEMPLE 183** : N-[4,9-Di-(tert-butylsulfinyl)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]acétamide

15 *Produit de départ : Exemple 156*

**EXEMPLE 184** : N-{[5-(Cyclobutylméthyl)sulfinyl-2-(2-furylméthyl)benzo[b]furan-3-yl]  
méthyl}benzamide

*Produit de départ : Exemple 165*

20 **EXEMPLE 185** : N-{2-[7-(Benzylsulfonyl)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

Le produit obtenu dans l'Exemple 39 (10 mmol) est dissous dans 40 ml de méthanol et refroidi à 0°C à l'aide d'un bain de glace. On ajoute une solution à 49,5 % de KHSO<sub>5</sub> (30 mmol) dans l'eau (40 ml). L'agitation est maintenue 4 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué dans l'eau et extrait 3 fois au chloroforme. Les phases organiques sont regroupées,

lavées à l'eau, avec une solution saturée en NaCl puis séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Le produit du titre est obtenu après chromatographie sur gel de silice.

Les exemples 186 à 193 sont obtenus en procédant comme dans l'Exemple 185 à partir du thioéther correspondant.

5     **EXEMPLE 186** : N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylsulfonyl)-1-naphthyl]butanamide

*Produit de départ : Exemple 55*

**EXEMPLE 187** : N-{1-Méthyl-2-[2-(propylsulfonyl)-1-naphthyl]éthyl}propanamide

*Produit de départ : Exemple 77*

10     **EXEMPLE 188** : N-Méthyl-4-[5-(cyclohexylsulfonyl)benzo[b]furan-3-yl]butanamide

*Produit de départ : Exemple 93*

**EXEMPLE 189** : N-{2-[1-Méthyl-2-phényl-5-(propylsulfonyl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 106*

15     **EXEMPLE 190** : N-{2-[6-([Cyclopropylméthyl]sulfonyl)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl]éthyl}-2-phénylacétamide

*Produit de départ : Exemple 128*

**EXEMPLE 191** : N-{[6-(Cyclopentylsulfonyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]méthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 142*

20     **EXEMPLE 192** : N-[4-(Butylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]propanamide

*Produit de départ : Exemple 152*

**EXEMPLE 193** : N-Cyclobutyl-6-(2-pyridylsulfonyl)-4,5-dihydro-3H-benz [cd]isobenzofuran-4-carboxamide

*Produit de départ : Exemple 163*

**EXEMPLE 194 : 8-[2-(Benzoylamino)éthyl]-2-naphtyl propanethioate**

A un mélange d'acide propanoïque (30 mmol) et du produit obtenu dans l'Exemple 10 (31 mmol), on ajoute de l'ester de polyphosphate (20 mL) et on agite le mélange réactionnel pendant 15 heures à température ambiante. Le mélange est alors traité par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (200 mL) et extraite au chloroforme (3 x 30 mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

(L'ester de polyphosphate est préparé selon la méthode décrite par W. Pollmann et al., Biochem. Biophys. Acta, 80 (1), 1964).

Les exemples 195 à 204 sont préparés selon le procédé de l'Exemple 194 à partir des réactifs appropriés.

**EXEMPLE 195 : 1-Allyl-8-{2-[[cyclobutylamino]carbothioyl]amino}éthyl}-2-naphtyl benzènegarbothioate**

*Produit de départ : Exemple 12*

**EXEMPLE 196 : 3-[2-(Acétylamino)éthyl]-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl cyclopentane carbothioate**

*Produit de départ : Exemple 23*

**EXEMPLE 197 : 1-{2-[(2,2,2-Trifluoroacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl-2-pentènethioate**

*Produit de départ : Exemple 17*

**EXEMPLE 198 : 6-Benzoyl-8-{2-[[propylamino]carbonyl]amino}éthyl}-2-naphtyl-4-(trifluorométhyl)-1-benzènegarbothioate**

*Produit de départ : Exemple 18*

**EXEMPLE 199 : 4-Allyl-3-[2-(benzoylamino)éthyl]benzo[b]thiophen-5-yl-2-cyclobutyl éthanethioate**

*Produit de départ : Exemple 21*

**EXEMPLE 200** : 2-Benzyl-3-{2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}benz [b]furan-5-yl  
2-(2-oxotétrahydro-1H-1-pyrrolyl)éthanethioate

*Produit de départ : Exemple 24*

**EXEMPLE 201** : 3-[3-(Méthylamino)-3-oxopropyl]-2H-6-chroményl-2-morpholino  
éthanethioate

*Produit de départ : Exemple 26*

**EXEMPLE 202** : 3-[(Acétylamino)méthyl]-2-benzyl-1,4-benzodioxin-6-yl-2-furan  
carbothioate

*Produit de départ : Exemple 28*

**EXEMPLE 203** : 1-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}-2,3-dihydro-1H-4-phénalényl  
éthanethioate

*Produit de départ : Exemple 33*

**EXEMPLE 204** : 8-[(Butanoylamino)méthyl]-6-(2-thiényl)-2-naphtyl-2-butènethioate

*Produit de départ : Exemple 36*

**EXEMPLE 205** : 8-[(Heptanoylamino)méthyl]-2-naphtyl-(propylamino)méthanethioate

Le propylisocyanate (11 mmol) et le produit obtenu dans l'Exemple 11 (10 mmol) sont mis en solution dans la diméthylformamide (20 mL). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 16 heures sous atmosphère d'azote. Après évaporation de la diméthylformamide, le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 206 à 209 on procède comme dans l'Exemple 205 à partir des réactifs appropriés.

**EXEMPLE 206** : 3-[2-(Acétylamino)éthyl]-2-phényl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl  
(cyclohexylamino)méthanethioate

*Produit de départ : Exemple 23*

**EXEMPLE 207** : 1-{2-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}-2,3-dihydro-1*H*-4-phénalényl  
(propylamino)méthanethioate

*Produit de départ : Exemple 33*

**EXEMPLE 208** : 3-{[(Cyclobutylcarbonyl)amino]méthyl}-2-(3-phényl-2-propényl)benzo  
[*b*]thiophène-5-ylanilinométhanethioate

*Produit de départ : Exemple 35*

**EXEMPLE 209** : 8-[(Butanoylamino)méthyl]-6-(2-thiényl)-2-naphtyl(benzylamino)  
méthanethioate

*Produit de départ : Exemple 36*

**EXEMPLE 210** : 9-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-1-méthylnaphto[2,1-*b*]thiophène-2-  
carboxylate d'éthyle

Stade A : 2-{[8-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-2-naphtyl]sulfanyl}-3-oxobutanoate  
d'éthyle

A une solution bouillante du produit obtenu dans l'Exemple 13 (34 mmol) dans 70 mL du xylène  
anhydre, on ajoute sous agitation énergique en une heure du sodium (34 mmol). On maintient  
l'agitation sous reflux pendant 2 heures et on laisse refroidir à environ 80°C. On ajoute alors  
goutte à goutte le chloro-2 acétylacétate d'éthyle (38 mmol). On chauffe à nouveau au reflux  
pendant une heure. Après refroidissement la phase organique est lavée à l'eau, séchée et  
concentrée à sec sous pression réduite pour conduire au produit du titre.

Stade B : 9-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-1-méthylnaphto[2,1-*b*]thiophène-2-  
carboxylate d'éthyle

A 5 mL d'acide sulfurique ( $d=1,81$ ), on ajoute en une seule fois le produit obtenu au stade A  
(18 mmol). La température du milieu réactionnel monte rapidement à environ 80°C. Après  
5 minutes d'agitation on le verse dans 100 mL d'eau glacée. On extrait ensuite avec du  
dichlorométhane. La phase organique est alors lavée à l'eau, puis avec une solution saturée

d'hydrogénocarbonate de sodium, puis encore à l'eau. La phase organique est alors séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 211 à 215 on procède comme dans l'Exemple 210 à partir des réactifs appropriés.

**EXEMPLE 211** : 9-{2-[(Di(4-chlorophényl)méthyl)amino]carbonyl}amino]éthyl}-1-éthylnaphto[2,1-b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

*Produit de départ : Exemple 15*

**EXEMPLE 212** : 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-3H-benzo[f]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle

*Produit de départ : Exemple 16*

**EXEMPLE 213** : 9-[(Acétylamino)méthyl]-1-méthyl-8,9-dihydro-7H-thiéno[3,2-f]chromène-2-carboxylate d'isopropyle

*Produit de départ : Exemple 25*

**EXEMPLE 214** : 10-[2-(Acétylamino)éthyl]-1-méthyl-3,8,9,10-tétrahydrothiopyrano[3,2-f]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle

*Produit de départ : Exemple 27*

**EXEMPLE 215** : 8-[(Cyclobutylcarbonyl)amino]méthyl}-1-isopropyl-7-(3-phényl-2-propényl)thiéno[3',2' : 3,4]benzo[b]thiophène-2-carboxylate de méthyle

*Produit de départ : Exemple 35*

**EXEMPLE 216** : 9-{2-[(Di(4-chlorophényl)méthyl)amino]carbonyl}amino]éthyl}-1-éthyl-3-oxo-3H-3λ<sup>4</sup>-naphto[2,1-b]thiophène-2-carboxylate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 171 à partir de l'Exemple 211.

**EXEMPLE 217** : 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-4,4-dioxo-3,4-dihydro-4λ<sup>6</sup>-benzo[f]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 185 à partir de l'Exemple 212.

**EXEMPLE 218** : N-[2-(1-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]thiochromène-10-yl)éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide

Stade A : 3-{[8-(2-{[3-(Trifluorométhyl)benzoyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]sulfanyl}propanoate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 8, mais en remplaçant l'éthanethiol par le 3-mercapto propanoate d'éthyle et en prenant le produit de la Préparation 6.

Stade B : Acide 3-{[8-(2-{[3-(Trifluorométhyl)benzoyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]sulfonyl}propanoïque

Au produit obtenu dans le stade A (4 mmol) en solution dans le méthanol (10 mL), on additionne une solution aqueuse de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,5N (10 mL).

Lorsque la réaction n'évolue plus, on acidifie la solution jusqu'à pH6 à l'aide d'une solution d'HCl 1N. Le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite et chromatographiée sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade C : Chlorure de 3-{[8-(2-{[3-(Trifluorométhyl)benzoyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]sulfonyl}propanoyle

Le produit obtenu au stade B (3 mmol) dissous dans le chlorure de thionyle est agité à 60°C sous courant d'azote pendant une heure. Le chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite et le résidu est séché à l'aide d'une pompe à palettes pour conduire au produit du titre.

Stade D : N-[2-(1-Oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]thiochromène-10-yl)éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide



Le produit obtenu au stade C (3 mmol) en solution dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane (30 mL) est versé goutte à goutte à une solution de chlorure d'aluminium (10 mmol) dans le même solvant (20 mL) sous azote. On porte le mélange réactionnel à 60°C sous agitation jusqu'à ce que la réaction n'évolue plus. On verse alors la solution dans un mélange glace (10 g) / HCl concentré (0,3 mL) et on maintient l'agitation pendant une heure. La phase aqueuse est extraite au chloroforme (2 fois), puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, concentrées sous pression réduite puis chromatographiées sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 219 à 228, on procède comme dans l'Exemple 218 mais en utilisant le thiol et la préparation appropriés pour obtenir le produit du titre.

**EXEMPLE 219 : N-Cyclopropylméthyl-2-(1-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[f]thiochromèn-10-yl)acétamide**

*Produit de départ : Préparation 20*

**EXEMPLE 220 : N-[2-(2,2-Diméthyl-1-oxo-1,2-dihydronaphto[2,1-b]thiophèn-9-yl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée**

*Produit de départ : Préparation 25*

**EXEMPLE 221 : N-[3-(1-Oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-1H-benzo[f]thiochromèn-10-yl)propyl]acétamide**

*Produit de départ : Préparation 100*

**EXEMPLE 222 : N-[2-(8-Benzyl-1-oxo-1,2-dihydro-1H-benzo[f]thiochromèn-10-yl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide**

*Produit de départ : Préparation 48*

**EXEMPLE 223 : N-Méthyl-4-(7,7-diméthyl-8-oxo-7,8-dihydrothiéno[3',2':3,4]benzo[f]furan-1-yl)butanamide**

*Produit de départ : Préparation 54*

**EXEMPLE 224** : N-[(2-Benzyl-9-oxo-8,9-dihydro-7H-thi'no[3,2-f]thiochromèn-1-yl)  
méthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 59*

**EXEMPLE 225** : N-[2-(7,7-Diméthyl-9-oxo-3,7,8,9-tétrahydrothiopyrano[3,2-e]indol-1-yl)  
éthyl]benzamide

*Produit de départ : Préparation 66*

**EXEMPLE 226** : N-[(1-Oxo-1,7,8,9-tétrahydro-2H-thiéno[3,2-f]chromèn-9-yl)méthyl]  
acétamide

*Produit de départ : Préparation 82*

**EXEMPLE 227** : N-{[1-Oxo-8-(3-phényl-2-propényl)-2,3-dihydro-1H-benzo[f]  
thiochromèn-10-yl]méthyl}-2-cyclohexylacétamide

*Produit de départ : Préparation 124*

**EXEMPLE 228** : N-[(3-Benzyl-9-oxo-8,9-dihydrothiéno[2',3':5,6]benzo[b][1,4]dioxin-2-yl)  
méthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 94*

**EXEMPLE 229** : N-[2-(2,3-Dihydro-1H-benzo[f]thiochromèn-9-yl)éthyl]-3-  
(trifluorométhyl)benzamide

Le composé de l'Exemple 218 (3 mmol) est solubilisé dans l'acide acétique (70 mL) et après  
plusieurs purges à l'argon on ajoute Pd/C 10 % (600 mg) et on place le milieu sous atmosphère  
d'hydrogène. On maintient l'agitation à température ambiante jusqu'à la fin de la réaction et on  
filtre le palladium sur celite. L'acide acétique est évaporé à sec et le résidu est chromatographié  
sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 230 à 235, on procède comme pour l'Exemple 229 mais en remplaçant le  
produit de l'Exemple 218 par le réactif approprié.

**EXEMPLE 230** : N-Cyclopropylméthyl-2-(2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)  
acétamide

*Produit de départ : Exemple 219*

**EXEMPLE 231** : N-[2-(2,2-Diméthyl-1,2-dihydronaphto[2,1-*b*]thiophèn-9-yl)éthyl]-N-  
méthyl-N'-propylurée

*Produit de départ : Exemple 220*

**EXEMPLE 232** : N-[(2-Benzyl-8,9-dihydro-7*H*-thiéno[3,2-*f*]thiochromèn-1-yl)méthyl]  
acétamide

*Produit de départ : Exemple 224*

**EXEMPLE 233** : N-[2-(7,7-Diméthyl-3,7,8,9-tétrahydrothiopyrano[3,2-*e*]indol-1-yl)éthyl]  
benzamide

*Produit de départ : Exemple 225*

**EXEMPLE 234** : N-(1,7,8,9-Tétrahydro-2*H*-thiéno[3,2-*f*]chromèn-9-yl-méthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 226*

**EXEMPLE 235** : N-[(3-Benzyl-8,9-dihydrothiéno[2',3':5,6]benzo[*b*][1,4]dioxin-2-yl)  
méthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 228*

On procède dans les Exemples 236 à 239 comme pour l'Exemple 171, à partir des réactifs appropriés.

**EXEMPLE 236** : N-[2-(1,4-Dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-4λ<sup>4</sup>-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)  
éthyl]-3-(trifluorométhyl)benzamide

*Produit de départ : Exemple 218*

**EXEMPLE 237** : N-Cyclopropylméthyl-2-(4-oxo-1,2,3,4-tétrahydro-4λ<sup>4</sup>-benzo[*f*]  
thiochromèn-10-yl)acétamide

*Produit de départ : Exemple 230*

**EXEMPLE 238** : N-[2-(2,2-Diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-3λ<sup>4</sup>-naphto[2,1-b]thiophèn-9-yl)éthyl]-N-méthyl-N'-propylurée

*Produit de départ : Exemple 231*

**EXEMPLE 239** : N-[2-(7,7-Diméthyl-6-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-3H-6λ<sup>4</sup>-thiopyrano[3,2-e]indol-1-yl)éthyl]benzamide

*Produit de départ : Exemple 233*

Dans les exemples 240 à 243, on procède comme dans l'Exemple 185, à partir des substrats appropriés.

**EXEMPLE 240** : N-Méthyl-4-(7,7-diméthyl-6,6,8-trioxo-7,8-dihydro-6H-6λ<sup>6</sup>-thiéno[3',2':3,4]benzo[f]furan-1-yl)butanamide

*Produit de départ : Exemple 223*

**EXEMPLE 241** : N-Cyclopropylméthyl-2-(4,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydro-4λ<sup>6</sup>-benzo[f]thiochromèn-10-yl)acétamide

*Produit de départ : Exemple 230*

**EXEMPLE 242** : N-[(3,3-Dioxo-1,2,3,7,8,9-hexahydro-3λ<sup>6</sup>-thiéno[3,2-f]chromèn-9-yl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 234*

**EXEMPLE 243** : N-[(3-Benzyl-7,7-dioxo-8,9-dihydro-7H-7λ<sup>6</sup>-thiéno[2',3':5,6]benzo[b][1,4]dioxin-2-yl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 235*

**EXEMPLE 244** : N-[2-(3H-Benzof]thiochromèn-10-yl)éthyl]-2-bromoacétamide

On introduit dans un bicol le produit de l'Exemple 40 (10 mmol) et le triéthylène glycol. On chauffe à 160-170°C sous azote et sous agitation durant cinq heures. Le mélange réactionnel est versé dans l'eau glacée et extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée

Dans les exemples 245 à 260, on applique la même méthode que dans l'Exemple 244 mais en remplaçant le produit de l'exemple 40 par le substrat approprié.

*Produit de départ : Exemple 52*

*Produit de départ : Exemple 57*

*Produit de départ : Exemple 64*

*Produit de départ : Exemple 67*

**Produit de départ : Exemple 73**

*Produit de départ : Exemple 81*

**Produit de départ : Exemple 91**

*Produit de départ : Exemple 96*

**EXEMPLE 253** : N-Méthyl-4-(3,7-dihydrothiopyrano[3,2-*e*]indol-1-yl)butanamide

*Produit de départ : Exemple 102*

**EXEMPLE 254** : N-{2-[2-(2-Méthoxyphényl)-3-méthyl-3,7-dihydropyrrolo[2,3-*b*]thiopyrano[3,2-*d*]pyridin-1-yl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 107*

**EXEMPLE 255** : N-[2-(7-Cyclohexyl-2-phényl-3,7-dihydropyrrolo[2,3-*b*]thiopyrano[3,2-*d*]pyridin-1-yl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 112*

**EXEMPLE 256** : N-[2-(2-Benzyl-7,8-dihydrothiépino[3',2':3,4]benzo[*b*]furan-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

*Produit de départ : Exemple 119*

**EXEMPLE 257** : N-[2-(1,2,3,8-Tétrahydrothiopyrano[3,2-*f*]chromèn-1-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 127*

**EXEMPLE 258** : N-Méthyl-3-(8-isopropyl-3,8-dihydrothiopyrano[3,2-*f*]chromèn-1-yl)propanamide

*Produit de départ : Exemple 131*

**EXEMPLE 259** : N-[2-(2,3-Dihydro-8*H*-thiochroméno[5,6-*b*][1,4]dioxin-2-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 139*

**EXEMPLE 260** : N-{[2-(2-Furylméthyl)-7*H*-thiochroméno[6,5-*b*]furan-1-yl]méthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 164*

**EXEMPLE 261** : N-Cycl butyl-3-(2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]thi chr mèn-10-yl)propanamide

Dissoudre le produit obtenu dans l'Exemple 245 (2 mmol) dans 80 mL de méthanol et refroidir à l'aide d'un bain de glace-sel. Ajouter le magnésium (80 mmol) par petites fractions et laisser agiter 16 heures à température ambiante. Ajouter 30 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide chlorhydrique 6N goutte à goutte en maintenant l'agitation. Laisser refroidir, extraire à l'éther, laver la phase organique à l'eau, sécher sur sulfate de magnésium, filtrer et concentrer sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 262 à 267, on procède de la même façon que dans l'Exemple 261 en utilisant les réactifs appropriés.

**EXEMPLE 262 :** 3-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-benzo[f]thiochromèn-10-yl)propanoate de méthyle

*Produit de départ : Exemple 247*

**EXEMPLE 263 :** N-[3-(7,7-Diméthyl-8,9-dihydro-7H-thiochroméno[6,5-b]furan-1-yl)propyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 251*

**EXEMPLE 264 :** O-[(7-Tert-butyl)-8,9-dihydro-7H-thiéno[3,2-f]thiochromèn-1-yl]méthyl-N-thiopropionyl hydroxylamine

*Produit de départ : Exemple 252*

**EXEMPLE 265 :** N-{2-[2-(2-Méthoxyphényl)-3-méthyl-3,7,8,9-tétrahydro pyrrolo[3,2-d]pyridin-1-yl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 254*

**EXEMPLE 266 :** N-[2-(2-Benzyl-7,8,9,10-tétrahydrothiépino[3',2':3,4]benzo[b]furan-1-yl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide

*Produit de départ : Exemple 256*

**EXEMPLE 267 :** N-[2-(2,3,9,10-Tétrahydro-8H-thiochrom'no[5,6-b][1,4]dioxin-2-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 259*

**EXEMPLE 268 : N-[2-(7-Amino-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide**

---

Stade A : N-[2-(7-Vinyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

15 mmol du produit obtenu dans la Préparation 160, 16 mmol de vinyl tributylétain et 0,43 mmol de (triphénylphosphine) palladium tetrakis, sont portés sous agitation à 110°C pendant 3 heures dans 30 mL de N-méthylpyrrolidinone. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans 20 mL de dichlorométhane et traité par une solution aqueuse 10 % de fluorure de potassium. Après extraction, concentration sous pression réduite et chromatographie sur gel de silice, on obtient le produit du titre pur.

Stade B : N-[2-(7-Formyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

10 A une solution de 10 mmol du produit obtenu dans le stade A dans un mélange de 50 mL de dioxane et 25 mL d'eau est ajouté à température ambiante 1,10 g de tétraoxyde d'osmium dans le 2-méthyl-2-propanol, puis 8,70 g de Periodate de sodium. Après agitation une nuit à température ambiante, la suspension est filtrée, le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans le dichlorométhane. La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée et évaporée.

15 Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade C : Acide 8-{2-[(2-Phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtoïque

A une solution de 6,88 mmol du produit obtenu dans le stade B dans 30 mL d'acétone sont ajoutés à température ambiante 2,7 g de permanganate de potassium dans 50 mL d'un mélange acétone/eau (50/50). La solution est agitée 2 heures à température ambiante puis filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite et chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade D : Chlorure de 8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtalénecarbone

5 mmol du produit obtenu dans le stade C sont dissoutes dans 40 mL de chlorure de thionyle. Après agitation sous atmosphère inerte pendant 1 heure, le chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite pour conduire au produit du titre.



**Stade E :** N-[2-(7-Amino-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

Une solution du produit obtenu dans le stade D (20 mmol) dans le dichlorométhane (30 mL) contenant du bromure de tétrabutyl ammonium (20 mg) est refroidie dans un bain de glace. Après addition de l'azoture de sodium (24 mmol) dissous dans 5 ml d'eau, la solution est agitée vigoureusement à 0°C pendant 2 heures. La phase organique est séparée, lavée à l'eau (2 x 5 ml) et séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, on ajoute l'acide trifluoroacétique (30 mmol) et la solution est agitée sous reflux pendant 60 heures. Après refroidissement, la phase organique est lavée avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2 x 5 mL) et concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors repris dans le méthanol (20 mL) et on ajoute de l'eau (80 mL) puis du carbonate de potassium (30 mmol). Après agitation à température ambiante pendant 20 heures, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite jusqu'à un volume de 60 mL environ puis extrait 3 fois à l'éther (3 x 50 mL). Après séchage sur sulfate de sodium, la phase organique est filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 269 à 289, on procède comme dans l'exemple 268 en partant du substrat approprié.

**EXEMPLE 269 :** N-[2-(7-Amino-1-naphtyl)éthyl]-2-bromoacétamide

*Produit de départ : Préparation 198*

**EXEMPLE 270 :** N-[2-(7-Amino-8-hexyl-1-naphtyl)éthyl]-2-phénylacétamide

*Produit de départ : Préparation 199*

**EXEMPLE 271 :** N-Cyclohexyl-4-(7-amino-1-naphtyl)butanamide

*Produit de départ : Préparation 200*

**EXEMPLE 272 :** N-[3-(7-Amino-1-naphtyl)propyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 201*

**EXEMPLE 273 :** N-[2-(2-Amino-1-naphtyl)-1-méthyléthyl]propanamide

*Produit de départ : Préparation 202*

**EXEMPLE 274** : N-[2-(7-Amino-3-benzoyl-1-naphtyl)éthyl]-N'-propylurée

*Produit de départ : Préparation 167*

**EXEMPLE 275** : N-{2-[7-Amino-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Préparation 203*

5 **EXEMPLE 276** : N-Méthyl-4-(5-aminobenzo[b]furan-3-yl)butanamide

*Produit de départ : Préparation 204*

**EXEMPLE 277** : N-[2-(5-Aminothiéno[3,2-b]pyridin-3-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 205*

**EXEMPLE 278** : N-[2-(5-Amino-1H-3-indolyl)éthyl]benzamide

10 *Produit de départ : Préparation 206*

**EXEMPLE 279** : N-{2-[5-Amino-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Préparation 172*

**EXEMPLE 280** : N-[2-(5-Amino-2-benzylbenzo[b]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropane  
15 carboxamide

*Produit de départ : Préparation 207*

**EXEMPLE 281** : N-[(6-Amino-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 174*

**EXEMPLE 282** : N-[(6-Amino-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]butanamide

20 *Produit de départ : Préparation 208*

**EXEMPLE 283** : N-[2-(6-Amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 179*

**EXEMPLE 284** : N-[(9-Amino-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl)méthyl]-2-cyclopropylacétamide

*Produit de départ : Préparation 180*

**EXEMPLE 285** : N-(4-Amino-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl)-N'-cyclopropylthiourée

5 *Produit de départ : Préparation 181*

**EXEMPLE 286** : N-[2-(7-Amino-3-phényl-1-naphtyl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 243*

**EXEMPLE 287** : N-(6-Amino-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[cd]indol-4-yl)acétamide

*Produit de départ : Préparation 182*

10 **EXEMPLE 288** : N-Cyclobutyl-6-amino-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-carboxamide

*Produit de départ : Préparation 183*

**EXEMPLE 289** : N-[2-(7-Amino-3-naphtyl-1-naphtyl)éthyl]heptanamide

*Produit de départ : Préparation 184*

15 **EXEMPLE 290** : N-{2-[7-(Diéthylamino)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide

A une solution du produit de la Préparation 160 (5 mmol), de diéthylamine (12 mmol) et de tert-butoxyde de sodium (14 mmol), dans le dioxane (20 ml), on ajoute du tris(dibenzylidèneacétone) dipalladium (0,25 mmol, 1 % molaire de Palladium) et de la tri-*o*-tolylphosphine (0,1 mmol). On chauffe ensuite à 100°C avec agitation jusqu'à consommation  
20 complète du produit de départ (suivi par HPLC). On refroidit alors la solution à température ambiante et on ajoute 150 ml d'éther. La phase organique est lavée avec de la saumure (75 ml) puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est alors chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 291 à 315, on procède comme dans l'Exemple 290 à partir de la Préparation appropriée.

**EXEMPLE 291** : N-[2-(8-Allyl-7-pipéridino-1-naphtyl)éthyl]-N'-cyclobutylthiourée

*Produit de départ : Préparation 161*

5 **EXEMPLE 292** : N-Cyclopropylméthyl-2-[7-(3,5-diméthylpipérazino)-1-naphtyl]  
acétamide

*Produit de départ : Préparation 162*

**EXEMPLE 293** : N-Méthyl-N-{2-[7-(méthylanilino)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

*Produit de départ : Préparation 163*

10 **EXEMPLE 294** : 2-[7-(1H-1-Imidazolyl)-1-naphtyl]-3-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]  
propanoate de méthyle

*Produit de départ : Préparation 164*

**EXEMPLE 295** : N-{3-[7-(Benzyl[1-éthynyl]amino)-1-naphtyl]propyl}-1-cyclohexane  
carboxamide

15 *Produit de départ : Préparation 165*

**EXEMPLE 296** : N-{2-[7-(Hexylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Préparation 244*

**EXEMPLE 297** : N-{2-[3-Benzoyl-7-(propylamino)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée

*Produit de départ : Préparation 167*

20 **EXEMPLE 298** : N-{3-[5-(Hexyl[2-propynyl]amino)benzo[b]furan-3-yl]propyl}acétamide

*Produit de départ : Préparation 168*

**EXEMPLE 299** : N-{[2-Benzyl-5-([1-éthyl-2-propynyl]amino)benzo[b]thiophène-3-yl]  
méthyl}acétamide

*Produit de départ : Préparation 169*

**EXEMPLE 300** : N-{2-[4-Allyl-5-(1-naphtylamino)benzo[b]thiophèn-3-yl]éthyl}benzamide

*Produit de départ : Préparation 170*

**EXEMPLE 301** : N-[2-(5-Phénylamino-1H-3-indolyl)éthyl]-2-morpholinoacétamide

*Produit de départ : Préparation 171*

5 **EXEMPLE 302** : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-5-(1-propènylamino)-1-méthyl-1H-pyrrolo  
[2,3-b]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Préparation 172*

**EXEMPLE 303** : N-{2-[6-(Méthylanilino)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]éthyl}-1-cyclopropane  
carboxamide

10 *Produit de départ : Préparation 173*

**EXEMPLE 304** : N-[(6-Pipéridino-3,4-dihydro-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 174*

**EXEMPLE 305** : N-{2-[6-(Butyl[3-butynyl]amino)-3,4-dihydro-2H-4-chroményl]éthyl}-2-  
phénylacétamide

15 *Produit de départ : Préparation 175*

**EXEMPLE 306** : N-[(6-Morpholino-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 176*

**EXEMPLE 307** : N-[2-(6-Anilino-3,4-dihydro-2H-4-thiochroményl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 177*

20 **EXEMPLE 308** : N-{2-[7-(Benzyl[méthyl]amino)-1,4-benzodioxin-2-yl]éthyl}-N'-  
propylurée

*Produit de départ : Préparation 178*

**EXEMPLE 309** : N-{2-[6-(Diéthylamino)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]éthyl}-N'-  
acétamide

25 *Produit de départ : Préparation 179*

**EXEMPLE 310** : N-{[9-(4,4-Diméthylpipéridino)-2,3,7,8,9,10-hexahydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl]méthyl}-2-cyclopropylacétamid

*Produit de départ : Préparation 180*

**EXEMPLE 311** : N-[4-(Benzylamino)-2,3-dihydro-1H-2-phénalényl]-N'-cyclopropylthiourée

*Produit de départ : Préparation 181*

**EXEMPLE 312** : N-[6-(Méthylanilino)-1,3,4,5-tétrahydrobenzo[cd]indol-4-yl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 182*

**EXEMPLE 313** : N-Cyclobutyl-6-(4-isopropylanilino)-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-carboxamide

*Produit de départ : Préparation 183*

**EXEMPLE 314** : N-{2-[7-(3,5-Diméthylpipérazino)-3-naphtyl-1-naphtyl]éthyl}heptanamide

*Produit de départ : Préparation 184*

**EXEMPLE 315** : N-{2-[3-Phényl-2-propényl]-7-[(3-phényl-2-propényl)amino]-1-naphtyl}éthyl}-2-cyclohexylacétamide

*Produit de départ : Préparation 185*

**EXEMPLE 316** : N-{8-[2-([2-Phénylacétyl]amino)éthyl]-2-naphtyl}butanamide

A une solution du produit obtenu dans l'Exemple 268 (10 mmol) dans l'éther (10 ml) et la triéthylamine (2 ml), on ajoute goutte à goutte une solution de chlorure d'acide butanoïque (11 mmol) en solution dans l'éther (5 ml). On agite la solution à température ambiante jusqu'à disparition de l'amine (suivi par CCM). En fin de réaction, la phase organique est lavée à l'eau, séchée, concentrée sous pression réduite et chromatographiée sur gel de silice pour donner le produit du titre.

**EXEMPLE 317 : N-{2-[7-{{{(Cyclohexylamino)carbonyl}amino}-1-naphtyl}éthyl]-2-phénylacétamide**

A une solution du produit obtenu dans l'Exemple 268 (10 mmol) dans le dichlorométhane (10 ml), on ajoute goutte à goutte une solution d'isocyanate de cyclohexyle dans le dichlorométhane (5 ml). On agite à température ambiante jusqu'à disparition de l'amine de départ (suivi par CCM) puis le mélange réactionnel est évaporé et concentré sous pression réduite puis chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

**EXEMPLE 318 : N-{2-[7-([Anilinocarbothioyl]amino)-1-naphtyl}éthyl]-2-phénylacétamide**

On procède comme dans l'Exemple 317 mais en remplaçant l'isocyanate de cyclohexyle par l'isothiocyanate de phényle pour obtenir le produit du titre.

Dans les exemples 319 à 330, on procède comme dans l'Exemple 316 à partir des réactifs appropriés.

**EXEMPLE 319 : N-(8-{2-[(2-bromoacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl)-1-cyclohexane carboxamide**

*Produit de départ : Exemple 269*

**EXEMPLE 320 : N-{1-Hexyl-8-[2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl]-2-naphtyl}benzamide**

*Produit de départ : Exemple 270*

**EXEMPLE 321 : N-{6-Benzoyl-8-[2-{{{(propylamino)carbonyl}amino}éthyl]-2-naphtyl}-2,2-diméthylpropanamide**

*Produit de départ : Exemple 274*

**EXEMPLE 322 : N-{3-[4-(Méthylamino)-4-oxobutyl]benzo[b]furan-5-yl}-3-butyname**

*Produit de départ : Exemple 276*

**EXEMPLE 323** : N-{3-[2-(Acétylamino)éthyl]-2-[4-fluorobenzyl]-1-méthyl-1*H*-pyrrol  
[2,3-*b*]pyridin-5-yl}-3-phényl-2-propènamide

*Produit de départ : Exemple 279*

**EXEMPLE 324** : N-{3-[(Acétylamino)méthyl]-3,4-dihydro-2*H*-6-chroményl}-2-  
phénylpropanamide

*Produit de départ : Exemple 281*

**EXEMPLE 325** : N-{5-[2-(Acétylamino)éthyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl}  
hexanamide

*Produit de départ : Exemple 283*

**EXEMPLE 326** : N-{2-[(2-Cyclopropylacétyl)amino)méthyl]-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*f*]  
chromèn-9-yl}-4-(trifluorométhyl)-benzamide

*Produit de départ : Exemple 284*

**EXEMPLE 327** : N-{2-[(Cyclopropylamino)carbothioyl]amino]-2,3-dihydro-1*H*-4-  
phénalényl}-4-éthoxybenzamide

*Produit de départ : Exemple 285*

**EXEMPLE 328** : N-{8-[2-(Acétylamino)éthyl]-6-phényl-2-naphtyl}-1-cyclopentane  
carboxamide

*Produit de départ : Exemple 286*

**EXEMPLE 329** : N-Cyclobutyl-6-[(2-cyclopropylacétyl)amino]-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*cd*]  
isobenzofuran-4-carboxamide

*Produit de départ : Exemple 288*

**EXEMPLE 330** : N-{8-[2-(Heptanoylamino)éthyl]-2,6-dinaphtyl}-2-butènamide

*Produit de départ : Exemple 289*

Les exemples 331 à 337, sont obtenus en procédant comme dans l'Exemple 317 à partir des  
réactifs appropriés.



**EXEMPLE 331** : N-Cyclohexyl-4-{7-[(anilincarbonyl)amino]-1-naphtyl}butanamide

*Produit de départ : Exemple 271*

**EXEMPLE 332** : N-{1-Méthyl-2-[2-{{{[morpholinométhyl]amino)carbonyl]amino}-1-naphtyl}éthyl}propanamide

*Produit de départ : Exemple 273*

**EXEMPLE 333** : N-{2-[7-{{{[benzylamino)carbonyl]amino}-3-(cyclopropylméthyl)-1-naphtyl}éthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 275*

**EXEMPLE 334** : N-{2-[5-{{{[Allylamino)carbonyl]amino}thiéno[3,2-*b*]pyridin-3-yl}éthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 277*

**EXEMPLE 335** : N-{2-[2-Benzyl-5-{{{[1-éthynylamino)carbonyl]amino}benzo[*b*]furan-3-yl}éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide

*Produit de départ : Exemple 280*

**EXEMPLE 336** : N-{6-{{{[3-Méthyl-2-butényl]amino)carbonyl]amino}-2-phényl-2*H*-3-chroményl]méthyl}butanamide

*Produit de départ : Exemple 282*

**EXEMPLE 337** : N-[2-(7-{{{[Cyclohexylamino)carbonyl]amino}-3-phényl-1-naphtyl}éthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 286*

Dans les exemples 338 à 343, on procède comme dans l'Exemple 318 à partir des substrats appropriés.

**EXEMPLE 338** : N-{2-[7-{{{[Isobutylamino)carbothioyl]amino}-1-naphtyl}éthyl}-2-br mo acétamide

*Produit de départ : Exemple 269*

**EXEMPLE 339** : N-{3-[7-{{{[4-Méthylbenzyl]amino)carbothi yl]amino}-1-naphtyl]propyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 272*

**EXEMPLE 340** : N-Méthyl-4-{5-[[[1-éthynylamino]carbothioyl]amino]benzo[b]furan-3-yl}butanamide

*Produit de départ : Exemple 276*

**EXEMPLE 341** : N-{2-[5-[[[Butylamino]carbothioyl]amino]-1H-3-indoyl]éthyl}benzamide

*Produit de départ : Exemple 278*

**EXEMPLE 342** : N-{[9-([Anilinocarbothioyl]amino)-2,3-dihydro-1H-benzo[f]chromèn-2-yl]méthyl}-2-cyclopropylacétamide

*Produit de départ : Exemple 284*

**EXEMPLE 343** : N-Cyclobutyl-6-[[[2,3-diméthyl-2-butényl]amino)carbothioyl]amino]-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenzofuran-4-carboxamide

*Produit de départ : Exemple 288*

15 Dans les exemples 344 à 350, on procède comme dans l'Exemple 244.

**EXEMPLE 344** : N-[2-(3-Benzyl-3H-benzo[e]indol-9-yl)propyl]-1-cyclohexane carboxamide

*Produit de départ : Exemple 295*

**EXEMPLE 345** : N-[3-(6-Hexyl-6,7-dihydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl)propyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 298*

**EXEMPLE 346** : N-[(2-Benzyl-6-éthyl-6,7-dihydrothiéno[3,2-f]quinolin-1-yl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 299*

**EXEMPLE 347 : N-[2-(7-Butyl-1,2,3,7,8,9-hexahydrochroméno[6,5-*b*]azepin-1-yl)éthyl]-2-phénylacétamide**

*Produit de départ : Exemple 305*

**EXEMPLE 348 : N-Méthyl-4-(7-oxo-7,8-dihydro-6*H*-furo[3',2':3,4]benzo[*b*]azepin-1-yl)butanamide**

*Produit de départ : Exemple 322*

**EXEMPLE 349 : N-[2-(9-Benzyl-4-oxo-4,5-dihydro-3*H*-furo[3',2':3,4]benzo[*d*][1,3]diazépin-10-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide**

*Produit de départ : Exemple 335*

**EXEMPLE 350 : N-Méthyl-4-(4-thioxo-4,5-dihydro-3*H*-furo[3',2':3,4]benzo[*d*][1,3]diazepin-10-yl)butanamide**

*Produit de départ : Exemple 340*

Dans les exemples 351 à 355, on procède comme dans l'Exemple 210 à partir des substrats appropriés.

**EXEMPLE 351 : 9-[2-Phénylacétylamino)éthyl]-1-méthyl-3*H*-benzo[*e*]indole-2-carboxylate d'éthyle**

*Produit de départ : Exemple 268*

**EXEMPLE 352 : 10-[4-(Cyclohexylamino)-4-oxobutyl]-3,4-dihydrobenzo[*f*]quinoline-3-carboxylate d'éthyle**

*Produit de départ : Exemple 271*

**EXEMPLE 353 : 9-[2-(Acétylamino)éthyl]-7-(cyclopropylméthyl)-3*H*-benzo[*e*]indole-2-carboxylate d'éthyle**

*Produit de départ : Exemple 275*

**EXEMPLE 354 : 2-[(Butyrylamino)méthyl]-3-phényl-7,8-dihydro-3H-pyrano[3,2-f]  
quinoline-8-carboxylate d'éthyle**

*Produit de départ : Exemple 282*

**EXEMPLE 355 : 10-[2-(Heptanoylamino)éthyl]-1-isopropyl-8-naphtyl-3,4-dihydrobenzo  
[f]quinoline-3-carboxylate d'éthyle**

*Produit de départ : Exemple 289*

**EXEMPLE 356 : N-[2-(1-Méthyl-3H-benzo[e]indol-9-yl)éthyl]benzamide**

Le composé obtenu dans l'Exemple 351 (5 mmol) est solubilisé dans l'éthanol (10 ml) auquel on ajoute de la soude 2N (6 ml). Le milieu réactionnel est porté au reflux jusqu'à ce que la réaction n'évolue plus. Le solvant est évaporé de moitié. On extrait une fois avec de l'éther puis la phase aqueuse est acidifiée jusqu'à pH=1 avec une solution d'hydrogénosulfate de potassium 1N. On extrait ensuite la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour donner le produit du titre.

Dans les exemples 357 à 359, on procède comme dans l'Exemple 356 à partir des substrats appropriés.

**EXEMPLE 357 : N-Cyclohexyl-4-(3,4-dihydrobenzo[f]quinolin-10-yl)butanamide**

*Produit de départ : Exemple 352*

**EXEMPLE 358 : N-[(3-Phényl-7,8-dihydro-3H-pyrano[3,2-f]quinolin-2-yl)méthyl]  
butanamide**

*Produit de départ : Exemple 354*

**EXEMPLE 359 : N-[2-(1-Isopropyl-8-naphtyl-3,4-dihydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]  
heptanamide**

*Produit de départ : Exemple 355*

**EXEMPLE 360 : N-[2-(1,3-Dioxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phényl  
acétamide**

A une solution du dichlorure de malonyle (40 mmol) dans l'éther (40 ml) et de triéthylamine (2 ml), on ajoute au moyen d'un goutte à goutte très lent une solution du produit obtenu dans l'Exemple 268 (10 mmol) dans l'éther (160 ml). En fin de réaction le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est séché sur une pompe à palettes puis repris dans l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite puis séchée sur pompe à palettes. Le résidu est alors repris dans 100 ml de 1,1,2,2-tétrachloroéthane. La solution ainsi obtenue est alors ajoutée goutte à goutte à une solution de chlorure d'aluminium (30 mmol) dans 50 ml du même solvant sous azote. On port le mélange à 60°C jusqu'à ce que la réaction n'évolue plus, puis le milieu réactionnel est versé dans un mélange glace (20 g)/HCl concentré (1 ml) et agité pendant une heure. La phase aqueuse est extraite 2 fois au chloroforme puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate d magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 361 à 365, on procède comme dans l'Exemple 360 à partir des substrats appropriés.

**EXEMPLE 361 : N-Cyclohexyl-4-(1,3-dioxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)  
butanamide**

*Produit de départ : Exemple 271*

**EXEMPLE 362 : N-[2-(7-Benzoyl-1,2-dioxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-9-yl)éthyl]-N'-  
propylurée**

*Produit de départ : Exemple 274*

**EXEMPLE 363 : N-Méthyl-4-(7,9-dioxo-6,7,8,9-tétrahydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl)  
butanamide**

*Produit de départ : Exemple 276*

**EXEMPLE 364** : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-3-méthyl-7,8-dioxo-3,6,7,8-tétrahydrodipyrrol  
[2,3-b:3,2-d]pyridin-1-yl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 279*

**EXEMPLE 365** : N-[(8,10-Dioxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-1H-pyrano[3,2-f]quinolin-2-yl)  
méthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 281*

**EXEMPLE 366** : N-[2-(3-Oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phényl  
acétamide

Le produit de l'Exemple 360 (3 mmol) est solubilisé dans l'acide acétique (70 ml). Après  
plusieurs purges à l'argon, on ajoute le Pd/C 10 % (600 mg) et on place le milieu sous  
atmosphère d'hydrogène. On maintient l'agitation à température ambiante jusqu'à la fin de  
réaction (suivi par CCM) et on filtre le palladium sur celite. L'acide acétique est évaporé à sec et  
le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 367 à 371, on procède comme dans l'Exemple 366 à partir des substrats  
appropriés.

**EXEMPLE 367** : N-Cyclohexyl-4-(3-oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)  
butanamide

*Produit de départ : Exemple 361*

**EXEMPLE 368** : N-[2-(7-Benzoyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-9-yl)éthyl]-N'-  
propylurée

*Produit de départ : Exemple 362*

**EXEMPLE 369** : N-Méthyl-4-(9-oxo-6,7,8,9-tétrahydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl)  
butanamide

*Produit de départ : Exemple 363*

**EXEMPLE 370 : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-3-méthyl-8-oxo-3,6,7,8-tétrahydropyrrolo[2,3-b:3,2-d]pyridin-1-yl]éthyl}acétamide**

*Produit de départ : Exemple 364*

**EXEMPLE 371 : N-[(8-Oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-1H-pyrano[3,2-f]quinolin-2-yl)méthyl]acétamide**

*Produit de départ : Exemple 365*

**EXEMPLE 372 : N-[2-(4-Méthyl-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide**

Stade A : 3-{Méthyl-[8-(2-{[2-phénylacétyl]amino}éthyl)-2-naphtyl]amino}propanoate d'éthyle

On procède comme dans l'Exemple 290 mais en remplaçant la diéthylamine par le N-méthyl-3-amino propanoate d'éthyle.

Stade B : Acide 3-[Méthyl(8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl)amino]propanoïque

Au produit obtenu dans le stade A (4 mmol) en solution dans du méthanol (10 ml) on additionne une solution aqueuse de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0,5N (10 ml). Lorsque la réaction n'évolue plus on acidifie la solution jusqu'à pH6-7 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le milieu réactionnel est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Stade C : Chlorure de 3-[méthyl-(8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl)amino]propanoyle

Le produit obtenu dans le stade B (3 mmol) dissous dans le chlorure de thionyle est agité à 60°C sous courant d'azote pendant une heure. Le chlorure de thionyle est évaporé sous pression réduite et le résidu est séché sur pompe à palettes pour conduire au produit du titre.

Stade D : N-[2-(4-Méthyl-1-oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

Le produit obtenu dans le stade C (3 mmol) en solution dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane (30 ml) est ajouté goutte à goutte à une solution de chlorure d'aluminium (10 mmol) dans le même solvant (20 ml) sous azote. On porte le mélange réactionnel à 60°C sous agitation jusqu'à ce que la réaction n'évolue plus, puis on le verse dans un mélange glace (10 g)/HCl concentré (0,3 ml) et on maintient l'agitation pendant une heure. La phase aqueuse est extraite deux fois au chloroforme, puis les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 373 à 377, on procède comme dans l'Exemple 372 mais en partant des réactifs appropriés.

**EXEMPLE 373** : N-[2-(7-Benzoyl-1-oxo-3-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-9-yl)éthyl]-N'-propylurée

*Produit de départ : Préparation 167*

**EXEMPLE 374** : N-Méthyl-4-(6-isopropyl-9-oxo-6,7,8,9-tétrahydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl)butanamide

*Produit de départ : Préparation 168*

**EXEMPLE 375** : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-3-méthyl-9-oxo-6,7,8,9-tétrahydro-3H-pyrrolo-[3,2-f][1,7]naphtyridin-1-yl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Préparation 172*



**EXEMPLE 376** : N-[2-(8,8-Diméthyl-9-oxo-8,9-dihydro-7H-[1,4]dioxin [2,3-e]indol-2-yl)éthyl]-N'-propylurée

*Produit de départ : Préparation 178*

**EXEMPLE 377** : N-(2-{4-Benzyl-1-oxo-8-[3-phényl-2-propényl]-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl}éthyl)-2-cyclohexylacétamide

*Produit de départ : Préparation 185*

Dans les exemples 378 à 382, on procède comme dans l'Exemple 366 à partir des réactifs appropriés.

**EXEMPLE 378** : N-[2-(4-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phényl acétamide

*Produit de départ : Exemple 372*

**EXEMPLE 379** : N-[2-(7-Benzoyl-3-phényl-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-9-yl)éthyl]-N'-propylurée

*Produit de départ : Exemple 373*

**EXEMPLE 380** : N-Méthyl-4-(6-isopropyl-6,7,8,9-tétrahydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl) butanamide

*Produit de départ : Exemple 374*

**EXEMPLE 381** : N-[2-(8,8-Diméthyl-8,9-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol-2-yl)éthyl]-N'-propylurée

*Produit de départ : Exemple 376*

**EXEMPLE 382** : N-[2-{4-Benzyl-8-[3-phényl-2-propényl]-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl}éthyl)-2-cyclohexylacétamide

*Produit de départ : Exemple 377*

**EXEMPLE 383** : N-Ethyl-8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtamid

On procède comme dans l'Exemple 268 mais au lieu de transformer le chlorure d'acide en amine, on le traite avec une amine pour donner l'amide du titre suivant le procédé décrit ci-après.

5 A une solution d'éthylamine (4 mmol) dans l'éther (10 ml) et la triéthylamine (2 ml), maintenue entre 0 et 5°C à l'aide d'un bain de glace, on ajoute goutte à goutte, une solution du produit obtenu au stade D de l'Exemple 268 (3,5 mmol) dans l'éther (10 ml). On agite à température ambiante jusqu'à disparition du chlorure d'acide puis on verse le milieu réactionnel dans un mélange glace (10 g) / HCl concentré (0,1 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, concentrée sous pression réduite et chromatographiée sur gel de silice pour donner le produit du titre.

10 Dans les exemples 384 à 403, on procède comme dans l'Exemple 383, mais en remplaçant l'éthylamine et le produit du stade D de l'Exemple 268 par les substrats appropriés.

**EXEMPLE 384 : N,N-Diéthyl-8-{2-[2-[(cyclopropylméthyl)amino]-2-oxoéthyl]}-2-naphtamide**

*Produit de départ : Préparation 162*

15 **EXEMPLE 385 : N-Phényl-8-(2-{méthyl[(propylamino)carbonyl]amino}éthyl)-2-naphtamide**

*Produit de départ : Préparation 163*

**EXEMPLE 386 : N-(1-Ethynyl)-8-{2-[(cyclohexylcarbonyl)amino]éthyl}-2-naphtamide**

*Produit de départ : Préparation 165*

20 **EXEMPLE 387 : N-Benzyl-1-{2-[(2,2,2-trifluoroacétyl)amino]éthyl}-2-naphtamide**

*Produit de départ : Préparation 166*

**EXEMPLE 388 : N-{2-[3-Benzoyl-7-(morpholinocarbonyl)-1-naphtyl]éthyl}-N'-propylurée**

*Produit de départ : Préparation 167*

**EXEMPLE 389** : N,N-Diphényl-3-[3-(acétylamino)propyl]benzo[b]furan-5-carboxamide

*Produit de départ : Préparation 168*

**EXEMPLE 390** : N-Isopropyl-N-(2-propynyl)-3-[(acétylamino)méthyl]-2-benzylbenzo[b]  
thiophène-5-carboxamide

*Produit de départ : Préparation 169*

**EXEMPLE 391** : N,N-Diéthyl-3-[2-(acétylamino)éthyl]-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-1H-  
pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

*Produit de départ : Préparation 172*

**EXEMPLE 392** : 2-[[[4-{2-[(2-Phénylacétyl)amino]éthyl}-3,4-dihydro-2H-6-chroményl)  
carbonyl]amino]acétate d'éthyle

*Produit de départ : Préparation 175*

**EXEMPLE 393** : N-Cyclohexyl-N-(1-éthynyl)-4-[2-(acétylamino)éthyl]-6-thiochromane  
carboxamide

*Produit de départ : Préparation 177*

**EXEMPLE 394** : N-Benzyl-3-(2-[[[(propylamino)carbonyl]amino]éthyl]-1,4-benzodioxine-6-  
carboxamide

*Produit de départ : Préparation 178*

**EXEMPLE 395** : N-(3-Méthyl-2-butényl)-2-[[[(2-cyclopropylacétyl)amino]méthyl]-2,3,6,  
10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromène-8-carboxamide

*Produit de départ : Préparation 180*

**EXEMPLE 396** : N-[3-Phényl-2-propényl]-2-[[[(cyclopropylamino)carbothioyl]amino]-2,3-  
dihydro-1H-4-phénalènegcarboxamide

*Produit de départ : Préparation 181*

**EXEMPLE 397** : N-Cyclobutyl-N-trityl-4,5-dihydro-3H-benzo[cd]isobenz furan-4,6-  
dicarboxamide

*Produit de départ : Préparation 183*

**EXEMPLE 398** : 2-[(8-[2-Heptanoylamino]éthyl)-6-naphtyl-2-naphtyl]carbonyl]amino]acétate d'éthyle

*Produit de départ : Préparation 184*

**EXEMPLE 399** : N-(1-Ethynyl)-8-{2-[(2-bromoacétyl)amino]éthyl}-2-naphtamide

5 *Produit de départ : Préparation 198*

**EXEMPLE 400** : N-Phényl-1-hexyl-8-{2-[(2-phénylacétyl)amino]éthyl}-2-naphtamide

*Produit de départ : Préparation 199*

**EXEMPLE 401** : 2-[(8-[2-(Acétylamino)éthyl]-6-(cyclopropylméthyl)-2-naphtyl]carbonyl]amino]acétate d'éthyle

10 *Produit de départ : Préparation 203*

**EXEMPLE 402** : N-(1-Ethynyl)-2-benzyl-3-{2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}benzo[b]furan-5-carboxamide

*Produit de départ : Préparation 207*

**EXEMPLE 403** : N-(1-Isopropyl-2-propynyl)-3-[(butynylamino)méthyl]-2-phényl-2H-6-chromènecarboxamide

15 *Produit de départ : Préparation 208*

Dans les exemples 404 à 409, on procède comme dans l'Exemple 244, à partir des substrats appropriés.

**EXEMPLE 404** : N-[2-(4-Oxo-3,4-dihydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide

20 *Produit de départ : Exemple 386*

**EXEMPLE 405** : N-[2-(2-Benzyl-7-isopropyl-6-oxo-6,7-dihydrothiéno[3,2-f]isoquinolin-1-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 390*

**EXEMPLE 406** : N-[2-(3-Cyclohexyl-4-oxo-3,8,9,10-tétrahydro-4H-thi pyrano[3,2-f] isoquinolin-10-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 393*

5 **EXEMPLE 407** : N-[2-(4-Oxo-3,4-dihydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-2-bromo acétamide

*Produit de départ : Exemple 399*

**EXEMPLE 408** : N-[2-(2-Benzyl-6-oxo-6,7-dihydrofuro[3,2-f]isoquinolin-1-yl)éthyl]-1-cyclopropane carboxamide

*Produit de départ : Exemple 402*

10 **EXEMPLE 409** : N-[(9-Isopropyl-7-oxo-3-phényl-3,7,8,9-tétrahydro chroméno[6,5-c] azépin-2-yl)méthyl]butanamide

*Produit de départ : Exemple 403*

Dans les exemples 410 à 412, on procède comme dans l'Exemple 372, à partir des réactifs appropriés.

15 **EXEMPLE 410** : N-[2-(1,4-Dioxo-1,3,4,8,9,10-hexahydro-2H-pyrano[3,2-f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

*Produit de départ : Exemple 392*

**EXEMPLE 411** : N-[2-(1,4-Dioxo-8-naphtyl-1,2,3,4-tétrahydro[f]isoquinolin-10-yl)éthyl] heptanamide

20 *Produit de départ : Exemple 398*

**EXEMPLE 412** : N-{2-[8-(Cyclopropylméthyl)-1,4-dioxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f] isoquinolin-10-yl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 401*

Dans les exemples 413 à 415, on procède comme dans l'Exemple 366, à partir des substrats appropriés.

---

**EXEMPLE 413** : N-[2-(4-Oxo-1,3,4,8,9,10-hexahydro-2H-pyrano[3,2-f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

5      *Produit de départ : Exemple 410*

**EXEMPLE 414** : N-[2-(4-Oxo-8-naphtyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl)éthyl]heptanamide

*Produit de départ : Exemple 411*

**EXEMPLE 415** : N-{2-[8-(Cyclopropylméthyl)-4-Oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl]éthyl}acétamide

10

*Produit de départ : Exemple 412*

**EXEMPLE 416** : N-Phényl-8-(2-{méthyl[(propylamino)carbothioyl]amino}éthyl)-2-naphtalène carbothioamide

*Le produit obtenu dans l'Exemple 385 est traité par le réactif de Lawesson pour conduire au composé du titre.*

15

Dans les exemples 417 à 426, on procède comme dans l'Exemple 416 en prenant le substrat de départ approprié.

**EXEMPLE 417** : N-Benzyl-1-{2-[(2,2,2-trifluoroéthanthioyl)amino]éthyl}-2-naphtalène carbothioamide

20

*Produit de départ : Exemple 387*

**EXEMPLE 418** : N,N-Diphényl-3-[3-(éthanthioylamino)propyl]benzo[b]furan-5-carbothioamide

*Produit de départ : Exemple 389*

**EXEMPLE 419** : N,N-Diéthyl-3-[2-(éthanthiopylamino)éthyl]-2-(4-fluorobenzyl)-1-méthyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-5-carbothioamide

*Produit de départ : Exemple 391*

**EXEMPLE 420** : N-Cyclohexyl-N-(1-éthynyl)-4-[2-(éthanthiopylamino)éthyl]-6-thiochromanecarbothioamide

*Produit de départ : Exemple 393*

**EXEMPLE 421** : N-(3-Méthyl-2-butényl)-2-[(2-cyclopropyléthanthiopyl)amino]méthyl)-2,3,6,10b-tétrahydro-1H-benzo[f]chromène-8-carbothioamide

*Produit de départ : Exemple 395*

**EXEMPLE 422** : N-[3-Phényl-2-propényl]-2-[(cyclopropylamino)carbothiopyl]amino)-2,3-dihydro-1H-4-phénalénecarbothioamide

*Produit de départ : Exemple 396*

**EXEMPLE 423** : N-[2-(4-Thioxo-3,4-dihydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-1-cyclohexanecarbothioamide

*Produit de départ : Exemple 404*

**EXEMPLE 424** : N-[2-(3-Cyclohexyl-4-thioxo-3,8,9,10-tétrahydro-4H-thiopyrano[3,2-f]isoquinolin-10-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 406*

**EXEMPLE 425** : N-[2-(1,4-Dithioxo-1,3,4,8,9,10-hexahydro-2H-pyrano[3,2-f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-2-phényléthanethioamide

*Produit de départ : Exemple 410*

**EXEMPLE 426** : N-{2-[8-(Cyclopropylméthyl)-4-thioxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]isoquinolin-10-yl]éthyl}éthanethioamide

*Produit de départ : Exemple 415*

**EXEMPLE 427 : N-Cyclopropylméthyl-2-(1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-benzo[f]thiochromèn-10-yl)acétamide**

A une suspension d'hydruure de sodium (2,2 mmol) dans le méthanol (50 ml) à -40°C, on ajoute goutte à goutte une solution du produit obtenu dans l'Exemple 219 (2 mmol) en solution dans le méthanol (10 ml). On maintient l'agitation jusqu'à disparition totale du produit de départ (environ 3 heures). En fin de réaction, on verse la solution dans l'eau (30 ml). On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite jusqu'à un volume d'environ 30 ml, puis on extrait avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour conduire au produit du titre.

Dans les exemples 428 à 436, on procède comme dans l'Exemple 427, mais on remplace le produit de l'Exemple 219 par le produit de l'exemple approprié.

**EXEMPLE 428 : N-Méthyl-4-(8-hydroxy-7,7-diméthyl-7,8-dihydrothiéno[3',2':3,4]benzo[f]furan-1-yl)butanamide**

*Produit de départ : Exemple 223*

**EXEMPLE 429 : N-[2-(9-Hydroxy-7,7-diméthyl-3,7,8,9-tétrahydro-thiopyrano[3,2-e]indol-1-yl)éthyl]benzamide**

*Produit de départ : Exemple 225*

**EXEMPLE 430 : N-[(3-Benzyl-9-hydroxy-8,9-dihydrothiéno[2',3':5,6]benzo[b][1,4]dioxin-2-yl)méthyl]acétamide**

*Produit de départ : Exemple 228*

**EXEMPLE 431 : N-Cyclohexyl-4-(1-hydroxy-3-oxo-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)butanamide**

*Produit de départ : Exemple 361*



**EXEMPLE 432** : N-[(10-Hydroxy-8-oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-1H-pyrano[3,2-f]quinolin-2-yl)méthyl]acétamide

*Produit de départ : Exemple 365*

**EXEMPLE 433** : N-[2-(1-Hydroxy-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

*Produit de départ : Exemple 372*

**EXEMPLE 434** : N-Méthyl-4-(9-hydroxy-6-isopropyl-6,7,8,9-tétrahydrofuro[3,2-f]quinolin-1-yl)butanamide

*Produit de départ : Exemple 374*

**EXEMPLE 435** : N-{2-[2-(4-Fluorobenzyl)-9-hydroxy-3-méthyl-6,7,8,9-tétrahydro-3H-pyrrolo[3,2-f][1,7]naphtyridin-1-yl]éthyl}acétamide

*Produit de départ : Exemple 375*

**EXEMPLE 436** : N-[2-(1-Hydroxy-4-oxo-1,3,4,8,9,10-hexahydro-2H-pyrano[3,2-f]isoquinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

*Produit de départ : Exemple 410*

Les Exemples 437 à 439 sont obtenus en procédant comme dans l'Exemple 268 à partir des substrats appropriés.

**EXEMPLE 437** : N-[2-(5-Aminobenzo[b]furan-3-yl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 246*

**EXEMPLE 438** : N-[2-(7-Amino-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 244*

**EXEMPLE 439** : N-[2-(6-Amino-2,3-dihydro-1H-1-indényl)éthyl]acétamide

*Produit de départ : Préparation 241*

**EXEMPLE 440 : N-{2-[5-(Méthylamino)benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}acétamide**

On procède comme dans l'Exemple 290 à partir de la Préparation 246.

---

**EXEMPLE 441 : N-{2-[6-(Acétylamino)-2,3-dihydro-1*H*-1-indényl]éthyl}acétamide**

On procède comme dans l'Exemple 316 à partir de l'Exemple 439.

- 5 Dans les Exemples 442 à 445, on procède comme dans l'Exemple 316 en remplaçant le chlorure d'acide par l'halogéno carboxylate correspondant.

**EXEMPLE 442 : N-{3-[2-(Acétylamino)éthyl]benzo[*b*]furan-5-yl}carbamate de méthyle**

*Produit de départ : Exemple 437*

**EXEMPLE 443 : N-(8-{2-[(2-Bromoacétyl)amino]éthyl}-2-naphtyl)carbamate d'éthyle**

- 10 *Produit de départ : Exemple 269*

**EXEMPLE 444 : N-{8-[2-(Acétylamino)éthyl]-6-phényl-2-naphtyl}carbamate de méthyle**

*Produit de départ : Exemple 286*

**EXEMPLE 445 : N-{8-[2-(Acétylamino)éthyl]-5,6,7,8-tétrahydro-2-naphtalényl}  
carbamate d'hexyle**

- 15 *Produit de départ : Exemple 438*

## ETUDE PHARMACOLOGIQUE

---

### **EXEMPLE A : Etude de la toxicité aiguë**

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les deux semaines suivant le traitement. La DL 50, entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée et a montré la faible toxicité des composés de l'invention.

### **EXEMPLE B : Etude de liaison aux récepteurs de la mélatonine sur des cellules de la pars tuberalis de mouton**

Les études de liaison aux récepteurs de la mélatonine des composés de l'invention ont été réalisées selon les techniques classiques sur les cellules de la pars tuberalis de mouton. La pars tuberalis de l'adénohypophyse est en effet caractérisée, chez les mammifères, par une haute densité en récepteurs de la mélatonine (Journal of Neuroendocrinology, 1, pp 1-4, 1989).

#### **Protocole**

1) Les membranes de pars tuberalis de mouton sont préparées et utilisées comme tissu cible dans des expériences de saturation pour déterminer les capacités et affinités de liaison pour la 2-[<sup>125</sup>I]-iodomélatonine.

2) Les membranes de pars tuberalis de mouton sont utilisées comme tissu cible, avec les différents composés à tester, dans des expériences de liaison compétitive par rapport à la mélatonine.

Chaque expérience est réalisée en triple et une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé. Les résultats permettent de déterminer, après traitement statistique, les affinités de liaison du composé testé.

## Résultats

---

Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une puissante affinité pour les récepteurs de la mélatonine.

### EXEMPLE C : Etude de liaison aux récepteurs MEL<sub>1a</sub> et MEL<sub>1b</sub> de la mélatonine

- 5 Les expériences de liaison aux récepteurs MEL<sub>1a</sub> ou MEL<sub>1b</sub> sont réalisées en utilisant la 2-[<sup>125</sup>I]-mélatonine comme radioligand de référence. La radioactivité retenue est déterminée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide Beckman® LS 6000.

Des expériences de liaison compétitive sont ensuite réalisées en triple, avec les différents composés à tester. Une gamme de concentrations différentes est testée pour chaque composé.

- 10 Les résultats permettent de déterminer les affinités de liaison des composés testés (IC<sub>50</sub>).

Ainsi, les valeurs d'IC<sub>50</sub> trouvées pour les composés de l'invention montrent que la liaison des composés testés est très puissante pour l'un ou l'autre des sous-types de récepteurs MEL<sub>1a</sub> ou MEL<sub>1b</sub>, ces valeurs se situant dans un intervalle de 0,1 à 10nM.

### EXEMPLE D : Test des quatre plaques

- 15 Les produits de l'invention sont administrés par voie oesophagienne à des lots de dix souris. Un lot reçoit du sirop de gomme. Trente minutes après l'administration des produits à étudier, les animaux sont placés dans des habitats dont le plancher comprend quatre plaques métalliques. Chaque fois que l'animal passe d'une plaque à l'autre, il reçoit une légère décharge électrique (0,35 mA). Le nombre de passages est enregistré pendant une minute. Après administration, les
- 20 composés de l'invention augmentent de façon significative le nombre de passages ce qui montre l'activité anxiolytique des dérivés de l'invention.

**EXEMPLE E : Action des composés de l'invention sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice du rat**

---

L'implication de la mélatonine dans l'entraînement, par l'alternance jour/nuit, de la plupart des rythmes circadiens physiologiques, biochimiques et comportementaux a permis d'établir un modèle pharmacologique pour la recherche de ligands mélatoninergiques.

Les effets des molécules sont testés sur de nombreux paramètres et, en particulier, sur les rythmes circadiens d'activité locomotrice qui représentent un marqueur fiable de l'activité de l'horloge circadienne endogène.

Dans cette étude, on évalue les effets de telles molécules sur un modèle expérimental particulier, à savoir le rat placé en isolement temporel (obscurité permanente).

Protocole expérimental

Des rats mâles Long Evans âgés de un mois sont soumis dès leur arrivée au laboratoire à un cycle lumineux de 12h de lumière par 24h (LD 12 : 12).

Après 2 à 3 semaines d'adaptation, ils sont placés dans des cages équipées d'une roue reliée à un système d'enregistrement afin de détecter les phases d'activité locomotrice et de suivre ainsi les rythmes nycthéméraux (LD) ou circadiens (DD).

Dès que les rythmes enregistrés témoignent d'un entraînement stable par le cycle lumineux LD 12 : 12, les rats sont mis en obscurité permanente (DD).

Deux à trois semaines plus tard, lorsque le libre-cours (rythme reflétant celui de l'horloge endogène) est clairement établi, les rats reçoivent une administration quotidienne de la molécule à tester.

Les observations sont réalisées grâce à la visualisation des rythmes d'activité :

---

- entraînement des rythmes d'activité par le rythme lumineux,
- disparition de l'entraînement des rythmes en obscurité permanente,
- entraînement par l'administration quotidienne de la molécule ; effet transitoire ou durable.

5 Un logiciel permet :

- de mesurer la durée et l'intensité de l'activité, la période du rythme chez les animaux en libre cours et pendant le traitement,
- de mettre éventuellement en évidence par analyse spectrale l'existence de composants circadiens et non circadiens (ultradiens par exemple).

10 Résultats :

Il apparaît clairement que les composés de l'invention permettent d'agir de façon puissante sur le rythme circadien *via* le système mélatoninergique.

#### **EXEMPLE F : Activité Antiarythmique**

##### Protocole

15 (Ref : LAWSON J.W. et al. J. Pharmacol. Expert. Therap., 1968, 160, pp 22-31)

La substance testée est administrée par voie intrapéritonéale à un groupe de 3 souris 30 min avant l'exposition à une anesthésie par le chloroforme. Les animaux sont ensuite observés pendant 15 min. L'absence d'enregistrement d'arythmies et de fréquences cardiaques supérieures à 200 battements / min (témoin : 400-480 battements / min) chez deux animaux au moins  
20 indique une protection significative.

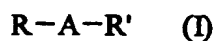
**EXEMPLE G : Composition pharmaceutique : Comprimés**

---

	1000 comprimés dosés à 5 mg de N{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide...	5 g
	Amidon de blé.....	20 g
5	Amidon de maïs .....	20 g
	Lactose.....	30 g
	Stéarate de magnésium .....	2 g
	Silice.....	1 g
	Hydroxypropylcellulose .....	2 g

## REVENDECATIONS

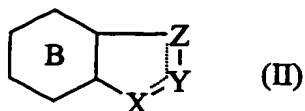
1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

5 ♦ A représente :

— un système cyclique de formule (II) :



où • X représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement  $CH_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2), ou  $NR_0$  (dans lequel  $R_0$  représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, aryle ou aryle alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié),

• Y représente un atome d'azote ou un groupement  $CH_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2),

• Z représente un atome d'azote ou un groupement  $CH_q$  (où q vaut 0, 1 ou 2),

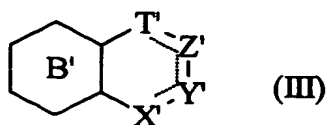
X, Y et Z ne pouvant représenter simultanément trois hétéroatomes,

• B représente un noyau benzénique ou pyridinique,

• la représentation  $\dots$  signifie que les liaisons peuvent être simples ou doubles étant entendu que la valence des atomes est respectée,

dans lequel R substitue le cycle B et R' substitue le cycle contenant les groupements X, Y et Z, ou R et R' substituent le cycle B,

— un système cyclique de formule (III) :





où •  $X'$  représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement  $CH_q$  (où  $q$  vaut 0, 1 ou 2),

•  $Y'$  représente un groupement  $CH_q$  (où  $q$  vaut 0, 1 ou 2), ou  $NR_0$  où  $R_0$  est tel que défini précédemment,

5 •  $Z'$  représente un groupement  $CH_q$  (où  $q$  vaut 0, 1 ou 2), ou  $NR_0$  où  $R_0$  est tel que défini précédemment,

•  $T'$  représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement  $CH_q$  (où  $q$  vaut 0, 1 ou 2),

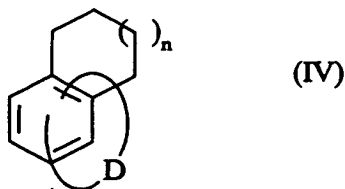
10 étant entendu que lorsque  $Y'$  ou  $Z'$  représentent un hétéroatome, les trois autres variables ( $X', Z', T'$ ) et ( $X', Y', T'$ ) respectivement) ne peuvent représenter un hétéroatome,

• la représentation .... a la même signification que précédemment,

15 •  $B'$  représente : \* un noyau benzénique,  
\* un noyau naphtalénique lorsque  $X', Y', Z'$  et  $T'$  ne représentent pas simultanément un groupement  $CH_q$  (où  $q$  vaut 0, 1 ou 2),  
\* ou un noyau pyridinique lorsque  $X'$  et  $T'$  représentent simultanément un groupement  $CH_q$  (où  $q$  vaut 0, 1 ou 2),

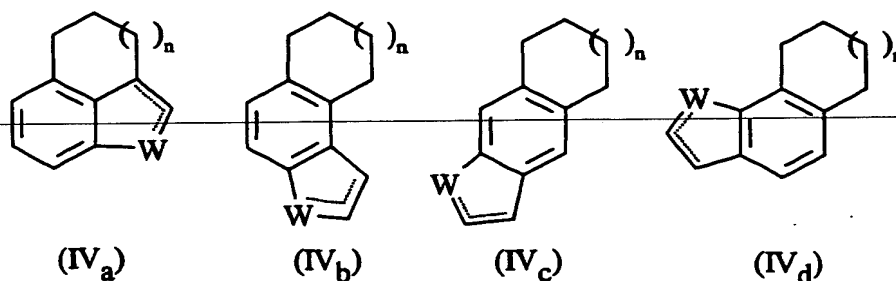
dans lequel  $R$  substitue le cycle  $B'$  et  $R'$  substitue le cycle contenant les groupements  $X', Y', Z'$  et  $T'$ , ou  $R$  et  $R'$  substituent le cycle  $B'$ ,

— un système cyclique de formule (IV) :



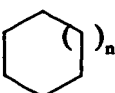
20

représentant les systèmes cycliques ( $IV_{a-d}$ ) :



où •  $n$  est un entier tel que  $0 \leq n \leq 3$ ,

- W représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement  $(CH_q)_p$ ,  
(où q vaut 0, 1 ou 2, et p vaut 1 ou 2), ou  $NR_0$  où  $R_0$  tel que défini précédemment,
- la représentation .... a la même signification que précédemment,

dans lequel R' substitue le cycle  et R substitue l'un ou l'autre des deux autres cycles,

- ou un groupement biphenyle dans lequel R substitue un des cycles benzéniques et R' substitue l'autre, ou R et R' substituent le même cycle benzénique,

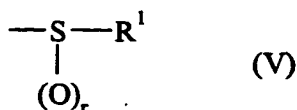
étant entendu que les systèmes cycliques de formules (II), (III) et (IV) et le groupement biphenyle peuvent être substitués ou non (en plus des substituants R et R') par 1 à 6 radicaux, identiques ou différents, choisis parmi  $R_a$ ,  $OR_a$ ,  $COR_a$ ,  $COOR_a$ ,  $OCOR_a$ ,  $NR_aR'_a$ ,  $NR_aCOR'_a$ ,  $CONR_aR'_a$ , cyano, nitro,  $SR_a$ ,  $S(O)R_a$ ,  $SO_2R_a$ ,  $CSR_a$ ,  $NR_aCSR'_a$ ,  $CSNR_aR'_a$ ,  $NR_aCONR'_aR''_a$ ,  $NR_aCSNR'_aR''_a$ ,  $OSO_2CF_3$  ou atomes d'halogène,

où  $R_a$ ,  $R'_a$  et  $R''_a$  identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkényle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, alkynyle ( $C_2-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, polyhalogénoalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ) substitué ou non, cycloalkyle ( $C_3-C_8$ ) alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, cycloalkényle ( $C_3-C_8$ ) substitué ou non, cycloalkényle ( $C_3-C_8$ ) alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, aryle, arylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié, hétérocycloalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, hétérocycloalkényle substitué ou non, hétérocycloalkylalkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, ou hétérocycloalkényl alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non,

ou les deux groupements  $R_a$  et  $R'_a$  (ou  $R'_a$  et  $R''_a$ ) forment avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique contenant 5 à 10 chaînons et pouvant comporter, en plus de l'atome d'azote par lequel il est relié, un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

5     ♦ R représente :

- un groupement de formule (V) :



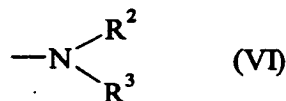
où •  $r$  est un entier tel que  $0 \leq r \leq 2$ ,

- $R^1$  représente un atome d'halogène, un groupement  $R_a$ ,  $OR_a$ ,  $COR_a$ ,  $COOR_a$  ou  $NR_aR'_a$ ,

10     où  $R_a$  et  $R'_a$  ont la même définition que précédemment,

étant entendu que R ne peut représenter un groupement  $SO_3H$ ,

- un groupement de formule (VI) :

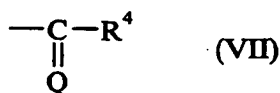


où •  $R^2$  représente un groupement  $R_a$  dans lequel  $R_a$  est tel que défini précédemment,

- 15     •  $R^3$  représente un groupement  $R'_a$ ,  $COR'_a$ ,  $CSR'_a$ ,  $CONR'_aR''_a$  ou  $CSNR'_aR''_a$ ,  $COOR'_a$ ,  $CSOR'_a$ , dans lesquels  $R'_a$  et  $R''_a$ , identiques ou différents, ont la même définition que précédemment et peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

ou  $R^2$  et  $R^3$  forment, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique contenant  
20     5 à 10 chaînons pouvant comporter, en plus de l'atome d'azote, un à trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, soufre et azote,

- un groupement de formule (VII) :



où • Q représente un atome de soufre ou d'oxygène,  
 • R<sup>4</sup> représente un groupement NR<sub>a</sub>R'<sub>a</sub> ou OR<sub>a</sub> où R<sub>a</sub> et R'<sub>a</sub> sont tels que définis précédemment,

— ou forme avec deux atomes de carbone adjacents de la structure cyclique A qui le porte, lorsque A représente un système cyclique de formule (II) ou (III) ou un groupement biphenyle,

un cycle de formule (VIII) :



où E représente un groupement

$$\begin{array}{c} \text{(O)}_r \\ | \\ -\text{S}- \end{array}, \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{S}-\text{C}- \end{array}, \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{S}-\text{C}-\text{O}- \end{array}, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ -\text{S}-\text{N}- \\ | \\ \text{R}_a \end{array}$$

10

$$\begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ -\text{N}- \end{array}, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ -\text{N}-\text{C}- \\ || \\ \text{Q} \end{array}, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ -\text{N}-\text{C}-\text{O}-\text{R}'_a \\ || \\ \text{Q} \end{array}, \begin{array}{c} \text{R}_a \quad \text{R}'_a \\ | \quad | \\ -\text{N}-\text{C}-\text{N}- \\ || \quad || \\ \text{Q} \quad \text{Q} \end{array}, \begin{array}{c} \text{R}_a \\ | \\ -\text{C}-\text{N}- \\ || \\ \text{Q} \end{array} \quad \text{ou}$$

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{O}- \\ || \\ \text{Q} \end{array} \quad \text{dans lesquels } r, Q, R_a \text{ et } R'_a \text{ (identiques ou différents) sont tels que}$$

définis précédemment,

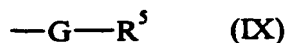
le cycle formé contenant de 5 à 7 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, soufre et oxygène, une ou plusieurs insaturations, et étant éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi R<sub>a</sub>, OR<sub>a</sub>, COR<sub>a</sub>, COOR<sub>a</sub>, OCOR<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>R'<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>COR<sub>a</sub>, CONR<sub>a</sub>R'<sub>a</sub>, cyano, SR<sub>a</sub>, S(O)R<sub>a</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, CSR<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>CSR<sub>a</sub>, CSNR<sub>a</sub>R'<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>CONR<sub>a</sub>R'<sub>a</sub>, NR<sub>a</sub>CSNR<sub>a</sub>R'<sub>a</sub> ou atomes d'halogène,

15

où R<sub>a</sub>, R'<sub>a</sub> et R''<sub>a</sub>, identiques ou différents ont la même définition que précédemment et R<sub>a</sub> et R'<sub>a</sub> (ou R'<sub>a</sub> et R''<sub>a</sub>) peuvent également former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

20

♦ et R' représente un groupement de formule (IX) :



où • G représente une chaîne alkylène  $-(CH_q)_t-$  (dans laquelle q vaut 0, 1 ou 2 et t est un entier tel que  $0 \leq t \leq 4$ ), éventuellement substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi  $R_a$ ,  $OR_a$ ,  $COOR_a$ ,  $COR_a$  (dans lesquels  $R_a$  est tel que défini précédemment) ou atomes d'halogène,

• et  $R^5$  représente un groupement  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$ ,  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$   
ou  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -O-N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$  dans lesquels Q,  $R_a$ ,  $R'_a$  et  $R''_a$  (identiques ou différents) sont

définis de la même façon que précédemment,  $R_a$  et  $R'_a$  (ou  $R'_a$  et  $R''_a$ ) pouvant former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment,

étant entendu que :

— par "hétérocycloalkyle" on entend tout groupement saturé mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

— par "hétérocycloalkényle" on entend tout groupement mono ou polycyclique non aromatique contenant une ou plusieurs insaturations, contenant de 5 à 10 atomes et pouvant contenir 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

— le terme "substitué" affecté aux expressions "alkyle", "alkényle", "alkynyle", signifie que ces groupements sont substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, alkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle ( $C_1$ - $C_6$ ) linéaire, ramifié, amino ou atomes d'halogène,

— le terme "substitué" affecté aux expressions "cycloalkyle", "cycloalkylalkyle", "cycloalkényle", "cycloalkénylalkyle", "hétérocycloalkyle", "hétérocycloalkényle", "hétérocycloalkylalkyle", "hétérocycloalkénylalkyle", signifie que la partie cyclique de ces groupements est substituée par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, amino ou atomes d'halogène,

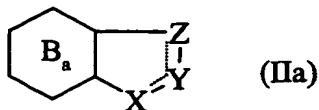
— par "aryle" on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant 6 à 22 atomes de carbone, ainsi que le groupement biphényle,

— par "hétéroaryle" on entend tout groupement aromatique mono ou polycyclique contenant de 5 à 10 atomes contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi azote, oxygène ou soufre,

les groupements "aryle" et "hétéroaryle" pouvant être substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, alkoxy (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) linéaire ou ramifié, cyano, nitro, amino ou atomes d'halogène,

étant entendu que :

— lorsque A représente un cycle de formule (IIa) :



dans laquelle X, Y, Z et la représentation .... ont la même signification que précédemment, B<sub>a</sub> représente un noyau benzénique et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R<sup>s</sup> dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R<sup>s</sup> représente un groupement -CONR<sub>2</sub>R', où R<sub>2</sub> et R' ont la même définition que précédemment,

- lorsque A représente un noyau naphthalène, et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R<sup>5</sup> dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R<sup>5</sup> représente un groupement -NHCORb où Rb représente un groupement alkyle (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) ou phénol éventuellement substitué,

5

- lorsque A représente le 1-naphtol et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R<sup>5</sup> dans lequel G représente une liaison simple (t=0) et R<sup>5</sup> représente un groupement -CONHRc où Rc représente un groupement phényle éventuellement substitué,

10

- lorsque A représente un noyau tétrahydronaphtalène et R représente un groupement de formule (V), alors R' ne peut représenter un groupement G-R<sup>5</sup> lequel G représente une liaison simple (t=0) et R<sup>5</sup> représente un groupement -NRaCORd où Rd représente un groupement cycloalkyle (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),

15

- lorsque A représente un noyau indole substitué en position 2 par un phényle éventuellement substitué, alors R<sup>5</sup> ne peut représenter un groupement -NHCORe dans lequel Re est un groupement contenant un hétérocycle mono ou bicyclique aromatique ou non,

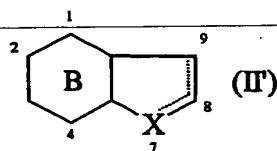
- le composé de formule (I) ne peut représenter :

20

- \* le N-{2-[4-méthylthio]-1*H*-3-indolyl}éthyl}formamide
- \* le N-[7-(aminosulfonyl)-1-naphtyl]acétamide
- \* le 2-(acétylamino)-3-{7-[(2-hydroxyéthyl)thio]-1*H*-3-indolyl}propanamide
- \* le 2-(acétylamino)-3-{2,7-di[(2-hydroxyéthyl)thio]-1*H*-3-indolyl}propanamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') :



5 dans laquelle B, X et la représentation ..... sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') :

10 dans laquelle B', X', T' et la représentation ..... sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 5 par un groupement R tel que défini dans la revendication 1 et en 3 par un groupement R' tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20 5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7 par un groupement R tel que défini dans la revendication 1 et en 1 ou 2 par un groupement R' tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (V), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.



7. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (VI), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

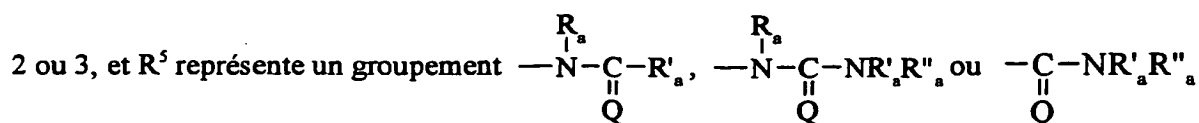
8. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (VIII), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (V) où r vaut 0 et R<sup>1</sup> représente un groupement R<sub>a</sub> tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (VI) où R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup>, identiques ou différents, représentent un groupement R<sub>a</sub> tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

11. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement  $\begin{array}{c} \text{—S—} \\ | \\ (\text{O})_r \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} \text{—N—} \\ | \\ \text{R}_a \end{array}$  dans lesquels r et R<sub>a</sub> sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

12. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R' représente un groupement G-R<sup>5</sup> dans lequel G représente une chaîne alkylène -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>- non substituée ou substituée où t vaut



dans lesquels R<sub>a</sub>, R'<sub>a</sub>, R''<sub>a</sub> et Q sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

13. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R' représente un groupement G-  
R<sup>5</sup> dans lequel G représente une chaîne alkylène -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub> où t vaut 2 ou 3, et R<sup>5</sup> représente  
un groupement -NHCOR'<sub>a</sub> ou -CONHR'<sub>a</sub> où R'<sub>a</sub> est tel que défini dans la revendication 1,  
leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une  
base pharmaceutiquement acceptable.
14. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique  
de formule (II') et R représente un groupement de formule (V), leurs énantiomères et  
diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base  
pharmaceutiquement acceptable.
15. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique  
de formule (II') et R représente un groupement de formule (VI), leurs énantiomères et  
diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base  
pharmaceutiquement acceptable.
16. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique  
de formule (II') et R représente un groupement de formule (VIII), leurs énantiomères et  
diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base  
pharmaceutiquement acceptable.
17. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique  
de formule (III') et R représente un groupement de formule (V), leurs énantiomères et  
diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base  
pharmaceutiquement acceptable.
18. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique  
de formule (III') et R représente un groupement de formule (VI), leurs énantiomères et  
diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base  
pharmaceutiquement acceptable.

19. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') et R représente un groupement de formule (VIII), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 5 20. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 5 par un groupement de formule (V) et en 3 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 21. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 5 par un groupement de formule (VI) et en 3 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 15 22. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 4-5 par un groupement de formule (VIII) et en 3 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 23. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7 par un groupement de formule (V) et en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 24. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7 par un groupement de formule (VI) et en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

25. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7-8 par un groupement de formule (VIII) et en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

5 26. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitués en 5 par un groupement de formule  $\text{—S—R}_a$  où r et  $\text{R}_a$  sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne  $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{—}$

substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et  $\text{R}^5$  représente un groupement  $\text{—N—C—R}'_a$ ,  
 $\text{R}_a$   
 $\text{Q}$

10  $\text{—N—C—NR}'_a\text{R}''_a$  ou  $\text{—C—NR}'_a\text{R}''_a$  où Q,  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}'_a$  et  $\text{R}''_a$  sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 27. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitués en 5 par un groupement de formule  $\text{—NR}_a\text{R}'_a$  où  $\text{R}_a$  et  $\text{R}'_a$  sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne  $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{—}$

substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et  $\text{R}^5$  représente un groupement  $\text{—N—C—R}'_a$ ,  
 $\text{R}_a$   
 $\text{Q}$

$\text{—N—C—NR}'_a\text{R}''_a$  ou  $\text{—C—NR}'_a\text{R}''_a$  où Q,  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}'_a$  et  $\text{R}''_a$  sont tels que définis dans la

20 revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

28. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 4-5 par un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement  $\text{—S—}$  où r est tel que défini dans la revendication 1,  
 $\text{(O)}_r$

et substitués en 3 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne  $-(CH_2)_t-$

substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et  $R^5$  représente un groupement  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$ ,

$\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$  où Q,  $R_a$ ,  $R'_a$  et  $R''_a$  sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un  
5 acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

29. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitués en 4-5 par un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N- \\ | \\ R_a \end{array}$  où  $R_a$  est tel que défini dans la revendication 1,

et substitués en 3 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne  $-(CH_2)_t-$

10 substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et  $R^5$  représente un groupement  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$ ,

$\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$  où Q,  $R_a$ ,  $R'_a$  et  $R''_a$  sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un  
acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 30. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitués en 7 par un groupement de formule  $\begin{array}{c} -S-R_a \\ | \\ (O)_r \end{array}$  où r et  $R_a$  sont tels que définis dans la revendication 1,

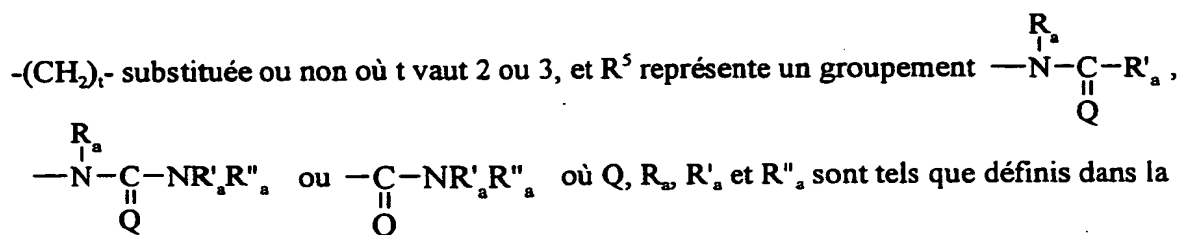
et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne

$-(CH_2)_t-$  substituée ou non où t vaut 2 ou 3, et  $R^5$  représente un groupement  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$ ,

20  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$  où Q,  $R_a$ ,  $R'_a$  et  $R''_a$  sont tels que définis dans la

revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

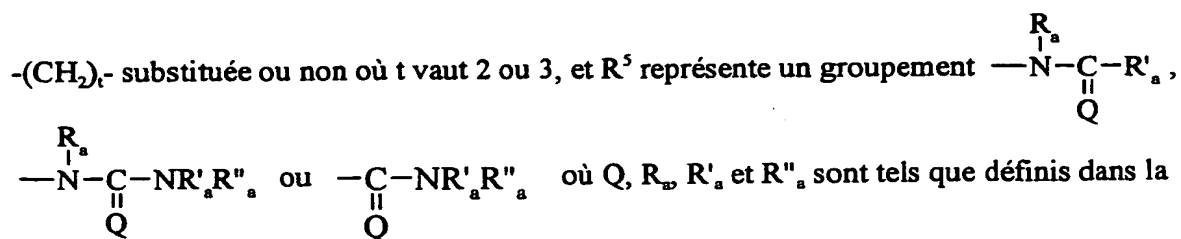
31. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitués en 7 par un groupement de formule  $-NR_aR'_a$  où  $R_a$  et  $R'_a$  sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne



revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

32. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitués en 7-8 par un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement  $-\underset{\substack{| \\ (O)_r}}{S}-$  où r est tel que défini dans la revendication 1,

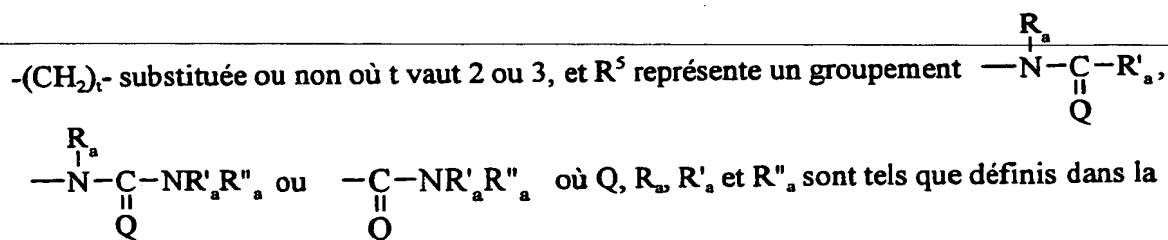
et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne



revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

33. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7-8 par un groupement de formule (VIII) où E représente un groupement  $-\underset{\substack{| \\ R_a}}{N}-$  où  $R_a$  est tel que défini dans la revendication 1,

et substitués en 1 ou 2 par un groupement de formule (IX) où G représente une chaîne



revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

34. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau naphthalène, dihydro ou tétrahydronaphtalène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 3, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

10 35. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzofurane ou dihydrobenzofurane éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

15 36. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzothiophène ou dihydrobenzothiophène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

20 37. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau indole ou indoline éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'), de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

38. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau azaindole, furopyridine ou thiénoypyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R'),

de préférence en position 2, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

39. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau naphthalène, dihydro ou tétrahydronaphtalène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 3, substitués en 7 par un groupement  $\text{—S—R}_a$  où r et R<sub>a</sub> sont tels que définis



dans la revendication 1, et substitués en 1 par un groupement  $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{—NHCOR}'_a$  ou  $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{—CONHR}'_a$  où t vaut 2 ou 3, et R'<sub>a</sub> est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

40. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzofurane ou dihydrobenzofurane éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement  $\text{—S—R}_a$  où r et R<sub>a</sub> sont tels que définis



dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement  $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{—NHCOR}'_a$  ou  $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{—CONHR}'_a$  où t vaut 2 ou 3, et R'<sub>a</sub> est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement.

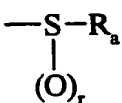
41. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzothiophène ou dihydrobenzothiophène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement  $\text{—S—R}_a$  où r et R<sub>a</sub>



sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement  $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{—NHCOR}'_a$  ou  $\text{—(CH}_2\text{)}_t\text{—CONHR}'_a$  où t vaut 2 ou 3, et R'<sub>a</sub> est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.



42. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau indole ou indoline éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement



et substitués en 3 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  où t vaut 2 ou 3, et R'\_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

43. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau azaindole éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement



substitués en 3 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  où t vaut 2 ou 3, et R'\_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

44. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau furopyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement



revendication 1, et substitués en 3 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  où t vaut 2 ou 3, et R'\_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

45. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau thiénopyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement



revendication 1, et substitués en 3 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  où t vaut 2 ou 3, et R'\_a est tel que défini dans la revendication 1, leurs

énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

---

- 5 46. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que A représente un noyau naphthalène, dihydro ou tétrahydronaphtalène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 3, substitués en 7 par un groupement  $-NR_aR'_a$  où  $R_a$  et  $R'_a$  sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 1 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  où t vaut 2 ou 3, et  $R'_a$  est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 47. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzofurane ou dihydrobenzofurane éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement  $-NR_aR'_a$  où  $R_a$  et  $R'_a$  sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  où t vaut 2 ou 3, et  $R'_a$  est tel que défini dans la revendication 1, leurs
- 15 énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 48. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau benzothiophène ou dihydrobenzothiophène éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement  $-NR_aR'_a$  où  $R_a$  et  $R'_a$  sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  où t vaut 2 ou 3, et  $R'_a$  est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 49. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau indole ou indoline éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement  $-NR_aR'_a$  où  $R_a$  et  $R'_a$  sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  où t vaut 2 ou 3,

et  $R'_a$  est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

50. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau azaindole éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement  $-NR_aR'_a$  où  $R_a$  et  $R'_a$  sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  où t vaut 2 ou 3, et  $R'_a$  est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

51. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau furopyridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement  $-NR_aR'_a$  où  $R_a$  et  $R'_a$  sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  où t vaut 2 ou 3, et  $R'_a$  est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

52. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau thiényridine éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 2, substitués en 5 par un groupement  $-NR_aR'_a$  où  $R_a$  et  $R'_a$  sont tels que définis dans la revendication 1, et substitués en 3 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  où t vaut 2 ou 3, et  $R'_a$  est tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

53. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un noyau naphthalène, éventuellement substitués (en plus des substituants R et R') en position 3, substitués en 7 par un groupement  $-SAlk$  où Alk représente un groupement alkyle ( $C_1-C_6$ ) linéaire ou ramifié substitué ou non, et substitués en 1 par un groupement  $-(CH_2)_t-NHCOR'_a$ ,  $-(CH_2)_t-CONHR'_a$  ou  $-(CH_2)_t-NH-CO-NR'_aR''_a$  où t vaut 2 ou 3 et  $R'_a$  et  $R''_a$  sont tels que

définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

- 
54. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
55. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}butanamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
56. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
57. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2,2,2-trifluoroacétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
58. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-Méthyl-N'-(2-[7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl)urée, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
59. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[3-Benzoyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
60. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[3-Benzyl-7-(méthylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

61. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Ethylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 
- 5 62. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[7-(Propylthio)-1-naphtyl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
63. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :
- \* le N-[2-(7-Mercapto-1-naphtyl)éthyl]benzamide
  - \* le N-[2-(3-Benzyl-7-mercapto-1-naphtyl)éthyl]-1-cyclohexanecarboxamide
  - 10 \* le N-[2-(5-Mercaptobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]acétamide
  - \* le N-[2-(2-Benzyl-5-mercaptobenzo[*b*]furan-3-yl)éthyl]-1-cyclopropanecarboxamide, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
64. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :
- \* le N-{2-[7-(Allylthio)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamide
  - \* le N-{2-[7-(Benzylthio)-1-naphtyl]éthyl}heptanamide
  - 15 \* le N-Méthyl-2-[7-(cyclopentylthio)-1-naphtyl]acétamide
  - \* le N-Cyclohexyl-4-[7-(phénylthio)-1-naphtyl]butanamide
  - \* le N-{2-[7-(Allylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide
  - \* le N-{2-[7-(Benzylthio)-3-phényl-1-naphtyl]éthyl}acétamide
  - \* le N-{3-[7-(1-Propénylthio)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]propyl}acétamide
- leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 65. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :
- \* le N-{2-[5-(2-Pyridylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}acétamide
  - \* le N-{[2-Benzyl-5-(3-buténylthio)benzo[*b*]thiophén-3-yl]méthyl}acétamide
  - \* le N-{2-[5-(Allylthio)-2-benzylbenzo[*b*]furan-3-yl]éthyl}-1-cyclopropanecarboxamide
  - \* le N-{2-[5-(Propylthio)-2-phénylbenzo[*b*]thiophén-3-yl]éthyl}acétamide

\* le N-{2-[5-(Isopentylthio)benzo[*b*]thiophèn-3-yl]éthyl}acrylamide

le N-{[2-(2-Furylméthyl)-5-(2-propynylthio)benzo[*b*]furan-3-yl]méthyl}acétamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

66. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-{2-[1-Méthyl-2-phényl-5-(propylthio)-*1H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-3-yl]éthyl}acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

5 67. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[4-(Butylthio)-2,3-dihydro-*1H*-2-phénalényl]propanamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

68. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

10 \* le 10-{3-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]propyl}-1-méthyl-3*H*-benzo[*f*]thiochromène-3-carboxylate d'éthyle

\* le N-[3-(1-Oxo-2,3,7,8,9,10-hexahydro-*1H*-benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)propyl]acétamide

\* le N-(2-(3*H*-Benzo[*f*]thiochromèn-10-yl)éthyl)-2-bromoacétamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

69. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

\* le N-[(2-Benzyl-8,9-dihydro-7*H*-thiéno[3,2-*f*]thiochromèn-1-yl)méthyl]acétamide

15 \* le N-(3-(7-Méthyl-7*H*-thiochroméno[6,5-*b*]furan-1-yl)propyl]acétamide

\* le N-Méthyl-4-(8-hydroxy-7,7-diméthyl-7,8-dihydrothiéno[3',2':3,4]benzo[*f*]furan-1-yl)butanamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

70. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

\* le N-{2-[7-(Diéthylamino)-1-naphtyl]éthyl}-2-phénylacétamid

\* le N-{2-[7-(Hexylamino)-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphtalényl]éthyl}acétamide

\* le N-[(6-Morpholino-2-phényl-2H-3-chroményl)méthyl]acétamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

71. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

\* le N-[2-(3-Benzyl-3H-benzo[e]indol-9-yl)propyl]-1-cyclohexanecarboxamide

\* le 9-[2-(Phénylacétylamino)éthyl]-1-méthyl-3H-benzo[e]indol-2-carboxylate d'éthyle

\* le N-[2-(4-Méthyl-1,2,3,4-tétrahydro[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide

\* le N-[2-(1-Hydroxy-4-méthyl-1,2,3,4-tétrahydrobenzo[f]quinolin-10-yl)éthyl]-2-phénylacétamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

72. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est le N-[(2-Benzyl-6-éthyl-6,7-dihydrothiéno[3,2-f]quinolin-1-yl)méthyl]acétamide, ses énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que ses sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

73. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont :

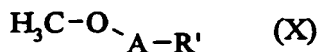
\* le N-Isopropyl-N-(2-propynyl)-3-[(acétylamino)méthyl]-2-benzylbenzo[b]thiophène-5-carboxamide

\* le N-(1-Ethynyl)-8-{2-[(2-bromoacétyl)amino]éthyl}-2-naphtamide

\* le N-(1-Ethynyl)-2-benzyl-3-{2-[(cyclopropylcarbonyl)amino]éthyl}benzo[b]furan-5-carboxamide,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

74. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (X) :



dans laquelle A et R' sont tels que définis précédemment, que l'on soumet à une déméthylation en utilisant des agents classiques comme HBr, AlCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub> ou des systèmes binaires

acides de Lewis/nucléophiles comme  $\text{AlCl}_3/\text{PhCH}_2\text{SH}$ , ou  $\text{BBr}_3/\text{Me}_2\text{S}$  par exemple, pour obtenir le composé de formule (XI) :



dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment,

- 5    — sur lequel on condense, en présence d'acide trifluorométhane sulfonique, un thiol de formule (XII) :



dans laquelle R' est tel que défini précédemment, afin d'obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R', A et R' sont définis comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être obtenu, lorsque R' représente un groupement  $\text{R}_a$  défini comme précédemment, directement à partir du composé de formule (X) par action d' $\text{AlCl}_3$  et du thiol de formule (XIII) :



dans laquelle  $\text{R}_a$  est défini comme précédemment,

composé de formule (I/a) qui peut être obtenu à partir du composé de formule (I/a'), cas particulier des composés de formule (I/a) :



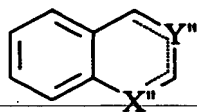
- 20    dans laquelle A et R' sont définis comme précédemment, mis en réaction en milieu basique avec un composé de formule (XIV) :



dans laquelle R' peut représenter toute les valeurs de R' à l'exception de l'hydrogène et M représente un groupe partant comme un atome d'halogène par exemple,

- 25    composé de formule (I/a) pouvant être par ailleurs obtenu, lorsque A représente un système cyclique de formule (XV) :

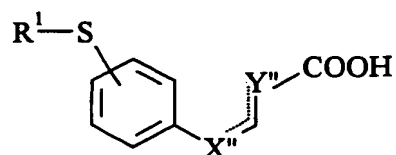




(XV)

dans laquelle la représentation ..... a la même signification que précédemment, X'' représente un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, ou un groupement NR<sub>0</sub> (dans lequel R<sub>0</sub> est tel que défini précédemment) ou CH<sub>q</sub> (où q vaut 0, 1 ou 2), et Y'' représente un groupement CH<sub>q</sub> (où q vaut 0, 1 ou 2), ou une liaison simple ou double,

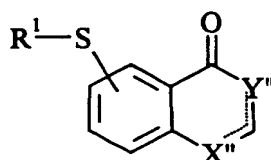
à partir d'un composé de formule (XVI) :



(XVI)

dans laquelle R¹, X'', Y'' et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

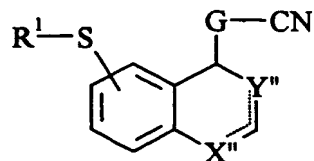
qui est cyclisé, en présence d'acide polyphosphorique pour conduire au composé de formule (XVII) :



(XVII)

dans laquelle R¹, X'', Y'' et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

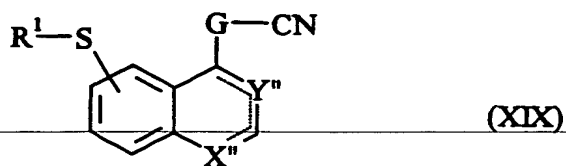
que l'on soumet à une réaction de Wittig puis à une réduction afin de conduire au composé de formule (XVIII) :



(XVIII)

dans laquelle R¹, X'', Y'', G et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

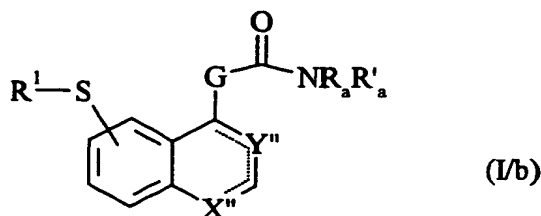
qui peut être oxydé afin de conduire au composé de formule (XIX) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $X''$ ,  $Y''$ ,  $G$  et la représentation ..... ont la même définition que précédemment,

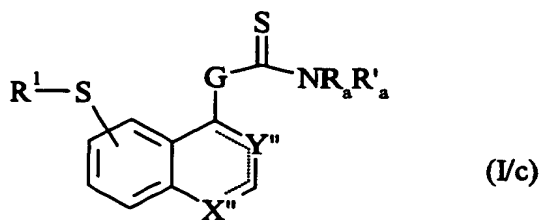
qui est :

- 5 \* soit hydrolysé en milieu acide ou basique puis soumis, après activation sous forme de chlorure d'acide ou en présence d'un agent de couplage, à l'action d'une amine  $HNR_aR'_a$  dans laquelle  $R_a$  et  $R'_a$  sont définis comme précédemment afin de conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $X''$ ,  $Y''$ ,  $G$ ,  $R_a$ ,  $R'_a$  et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

- 10 que l'on peut soumettre à un agent de thionation comme le réactif de Lawesson pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $X''$ ,  $Y''$ ,  $G$ ,  $R_a$ ,  $R'_a$  et la représentation ..... sont définis comme précédemment,

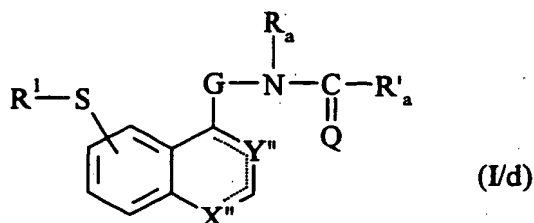
- \* soit réduit puis mis en réaction avec :

- 15 - un chlorure d'acyle  $ClCOR'_a$  ou l'anhydride (mixte ou symétrique) correspondant pour lesquels  $R'_a$  est tel que défini précédemment, suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XX) :



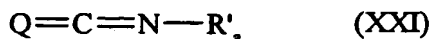
dans laquelle  $R_{1a}$  peut prendre toutes les valeurs du groupement  $R_a$  à l'exception de l'atome d'hydrogène et J représente un groupe partant comme un atome d'halogène ou un groupement tosylo,

et/ou de l'action d'un agent de thionation afin de conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



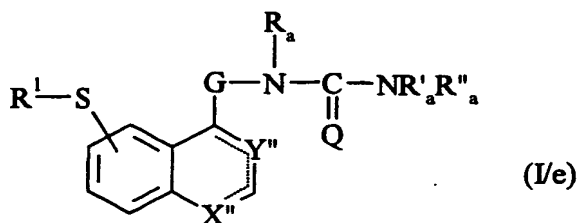
dans laquelle  $R^1$ ,  $X''$ ,  $Y''$ ,  $G$ ,  $R_a$ ,  $R'_a$ ,  $Q$  et la représentation  $\text{C}_6\text{H}_4$  sont définis comme précédemment,

— ou avec un composé de formule (XXI) :



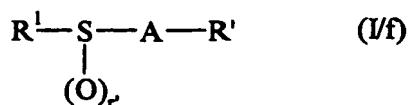
dans laquelle  $Q$  et  $R'_a$  sont définis comme précédemment,

suivi éventuellement de l'action d'un composé de formule (XX) afin de conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R^1$ ,  $X''$ ,  $Y''$ ,  $G$ ,  $R_a$ ,  $R'_a$ ,  $R''_a$ ,  $Q$  et la représentation  $\text{C}_6\text{H}_4$  sont définis comme précédemment,

les composés (I/a) à (I/e) pouvant être mis en réaction avec un agent oxydant comme  $H_2O_2$ ,  $NaIO_4$ ,  $KMnO_4$ , ou  $NaOCl$  par exemple, pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R^1$ , A et  $R'$  sont définis comme précédemment, et  $r'$  représente un entier tel que  $1 \leq r' \leq 2$ ,

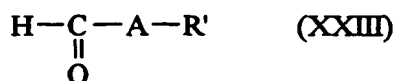
- ou composé de formule (XI) que l'on transforme, grâce à l'action de réactifs tels que  $POCl_3$ ,  $PCl_5$ ,  $Ph_3PBr_2$ ,  $PhPCl_4$ ,  $HBr$  ou  $HI$  en dérivé halogéné correspondant de formule (XXII) :



dans laquelle A et  $R'$  sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène (les composés de formule (XXII) pouvant être obtenus par des réactions d'échange comme par exemple le traitement d'un dérivé chloré par  $KF$  au sein de la diméthylformamide pour conduire au dérivé fluoré correspondant, ou le traitement d'un dérivé bromé par  $KI$  en présence de sels de cuivre pour conduire au dérivé iodé correspondant),

composé de formule (XXII) qui est :

- soit traité par du monoxyde de carbone et  $Bu_3SnH$ , la réaction étant catalysée par du palladium (O), pour conduire à l'aldéhyde correspondant de formule (XXIII) :



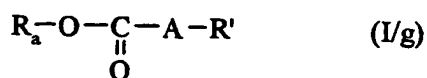
dans laquelle A et  $R'$  sont tels que définis précédemment, composé de formule (XXIII) pouvant par ailleurs être obtenu par des techniques classiques de lithiations à partir du dérivé halogéné de formule (XXII), ou par l'intermédiaire du dérivé vinylique correspondant (obtenu à partir du composé de formule (XXII) par action de vinyltributylétain et de palladium tetrakis) soumis à une ozonolyse, ou encore par formylation directe du noyau A selon une réaction de Vilsmeier par exemple,

composé de formule (XXIII) que l'on soumet à un agent oxydant pour obtenir le composé de formule (XXIV) :



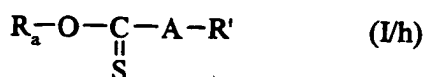
dans laquelle A et  $R'$  sont définis comme précédemment, qui est :

\* soit soumis, en présence d'un catalyseur acide, à l'action d'un alcool de formule  $R_aOH$  où  $R_a$  est tel que défini précédemment pour conduire au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



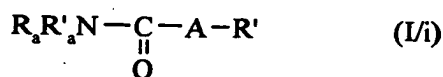
5 dans laquelle  $A$ ,  $R_a$  et  $R'$  sont tels que définis précédemment,

qui peut être soumis à un agent de thionation, comme le réactif de Lawesson par exemple, pour conduire au composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



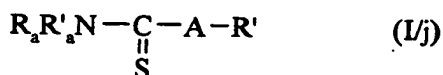
dans laquelle  $A$ ,  $R_a$  et  $R'$  sont tels que définis précédemment,

10 \* soit soumis, après activation sous forme de chlorure d'acide ou en présence d'un agent de couplage, à l'action d'une amine  $HNR_aR'_a$  où  $R_a$  et  $R'_a$  sont définis comme précédemment, pour conduire au composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle  $R_a$ ,  $R'_a$ ,  $A$  et  $R'$  sont tels que définis précédemment,

15 qui peut être soumis à un agent de thionation, comme le réactif de Lawesson par exemple, pour conduire au composé de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



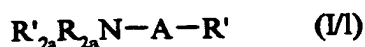
dans laquelle  $R_a$ ,  $R'_a$ ,  $A$  et  $R'$  sont définis comme précédemment,

20 \* soit transformé, après l'action de chlorure de thionyle et d'un azidure, puis d'un acide, en composé de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I) :



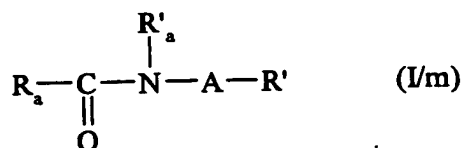
dans laquelle  $A$  et  $R'$  sont définis comme précédemment, sur lequel on condense :

— soit une ou deux molécules d'un composé de formule (XX) pour obtenir le composé de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I) :



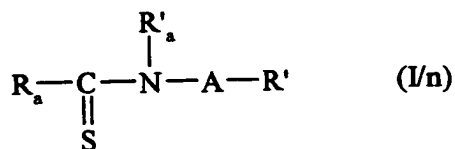
dans laquelle A et R' ont la même signification que précédemment et R'\_{2a} et R\_{2a} identiques ou différents, représentent un groupement R\_a avec la condition suivante : R'\_{2a} et R\_{2a} ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène et ne peuvent former, avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique,

- soit un chlorure d'acyle ClCOR\_a ou l'anhydride (mixte ou symétrique) correspondant pour lesquels R\_a est tel que défini précédemment, pour conduire au composé de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



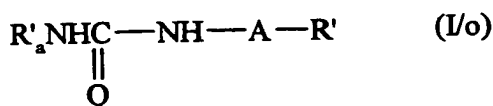
10 dans laquelle R\_a, R'\_a, A et R' sont définis comme précédemment,

que l'on peut soumettre à un agent de thionation tel que le réactif de Lawesson par exemple afin d'obtenir le composé de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



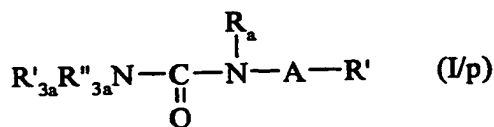
dans laquelle R\_a, R'\_a, A et R' sont définis comme précédemment,

- 15 - soit un composé de formule (XXI) pour conduire au composé de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



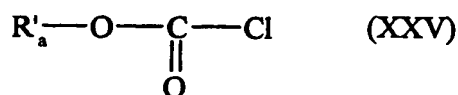
dans laquelle R'\_a, Q, A et R' sont définis comme précédemment,

- 20 qui peut être soumis à l'action d'un composé de formule (XX) pour obtenir le composé de formule (I/p), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Q, R<sub>a</sub>, A et R' ont la même définition que précédemment et R'<sub>3a</sub> et R''<sub>3a</sub> identiques ou différents, représentent un groupement R<sub>a</sub> mais ne peuvent former de structure cyclique avec l'atome d'azote qui les porte,

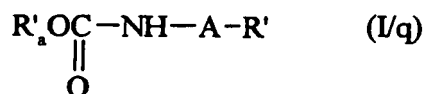
— soit un composé de formule (XXV) :



5

dans laquelle R'<sub>a</sub> est tel que défini précédemment, ou son anhydride correspondant (R'<sub>a</sub>OCO)<sub>2</sub>O,

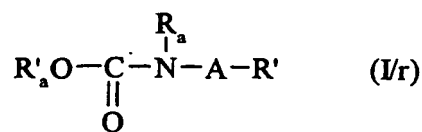
pour obtenir le composé de formule (I/q), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R'<sub>a</sub>, A et R' sont définis comme précédemment,

10

qui peut être soumis à l'action d'un composé de formule (XX) et/ou à l'action d'un agent de thionation afin de conduire au composé de formule (I/r), cas particulier des composés de formule (I) :

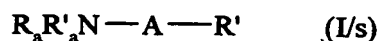


dans laquelle R<sub>a</sub>, R'<sub>a</sub>, Q, A et R' sont définis comme précédemment,

15

• ou composé de formule (XXII) qui est soumis, dans des conditions de substitution nucléophile aromatique, à l'action d'une amine R<sub>a</sub>R'<sub>a</sub>NH dans laquelle R<sub>a</sub> et R'<sub>a</sub> sont tels que définis précédemment (R<sub>a</sub> et R'<sub>a</sub> peuvent entre autres former avec l'atome d'azote qui les porte un groupement cyclique tel que défini précédemment), pour conduire au composé de formule (I/s), cas particulier des composés de formule (I) :

20



dans laquelle R<sub>a</sub>, R'<sub>a</sub>, A et R' sont tels que définis précédemment, les composés de formule (I/o) pouvant par ailleurs être obtenus par amination directe du noyau aromatique A,

les composés (I/a) à (I/s) pouvant être purifiés selon une technique classique de séparation, que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, et dont on sépare éventuellement les isomères selon une technique classique de séparation.

5 75. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels R représente un cycle de formule (VIII) tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (I/a) à (I/s), que l'on cyclise selon des procédés classiques décrits.

10 76. Composés de formule (XXII<sub>A</sub>) selon la revendication 74, cas particulier des composés de formule (XXII) :

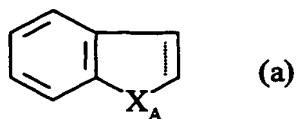



dans laquelle :

♦ Hal représente un atome d'halogène (fluor, chlore, brome, iode)

♦ A<sub>A</sub> représente :

15 — un cycle de formule (a) :

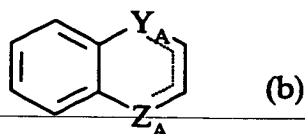


dans laquelle X<sub>A</sub> représente un atome de soufre, ou un groupement CH<sub>q</sub> (où q vaut 0, 1 ou 2) ou NR<sub>0</sub> (dans lequel R<sub>0</sub> est tel que défini précédemment), et la représentation  a la même signification que précédemment,

où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement R'<sub>A</sub> substitue le cycle à 5 chaînons,

20 — ou un cycle de formule (b) :





dans laquelle  $Y_A$  et  $Z_A$ , identiques ou différents représentent un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement  $CH_q$  (où  $q$  vaut 0, 1 ou 2), et la représentation  $\dots$  a la même signification que précédemment,

- 5 où l'atome d'halogène substitue le noyau benzénique et le groupement  $R'_A$  substitue l'un ou l'autre des deux cycles,

les cycles de formule (a) ou (b) pouvant être substitués (en plus de l'atome d'halogène et du groupement  $R'_A$ ) par un ou plusieurs groupements choisis parmi  $R_a$ ,  $COR_a$ ,  $COOR_a$ ,  $OCOR_a$  où  $R_a$  est tel que défini précédemment,

- 10 ♦ et  $R'_A$  représente un groupement  $G-R'_A$  dans lequel  $G$  est tel que défini précédemment et  $R'_A$

représente un groupement  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-R'_a \\ || \\ Q \end{array}$  ou  $\begin{array}{c} R_a \\ | \\ -N-C-NR'_aR''_a \\ || \\ Q \end{array}$  où  $R_a$ ,  $R'_a$ ,  $R''_a$  et  $Q$  sont tels

que définis précédemment,

leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

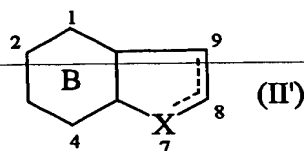
- 15 en tant qu'intermédiaires de synthèse mais également en tant que composés utiles pour le traitement des troubles liés au système mélatoninergique.

77. Compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 73 et 76 ou un de leurs sels d'addition avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

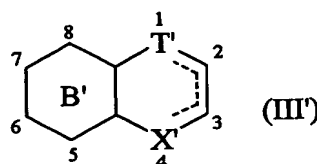
20

78. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 77 utiles pour le le traitement des troubles liés au système mélatoninergique.

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') :



- 5 dans laquelle B, X et la représentation ..... sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') :



dans laquelle B', X', T et la représentation ..... sont tels que définis dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

- 15 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (II') substitué en 5 par un groupement R tel que défini dans la revendication 1 et en 3 par un groupement R' tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 20 5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que A représente un système cyclique de formule (III') substitué en 7 par un groupement R tel que défini dans la revendication 1 et en 1 ou 2 par un groupement R' tel que défini dans la revendication 1, leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.
- 25 6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 tels que R représente un groupement de formule (V), leurs énantiomères et diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.